Löslichkeit, Acidität, Reaktionsfähigkeit und hypnotische Wirkung von Barbitursäuren

DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Hansischen Universität

vorgelegt von

HEINZ PAEGEL
aus Karlsruhe i. B.

Hamburg 1938

Genehmigt von der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Hansischen Universität
auf Antrag von Professor Dr. Schlubach

Hamburg, den 18. Juni 1938.

Prof. Dr. B. Klatt,
Dekan.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Druck: A. Preilipper, Hamburg 11, Admiralitätstraße 16. Fernruf: 36 50 89.

Viele chemische Verbindungen, die stark physiologisch wirken, sind sowohl in Wasser als auch in Lipoiden löslich. Die Löslichkeit in Wasser ist die Voraussetzung für die Resorption. Ferner können, wenigstens im allgemeinen, nur solche Stoffe in den Nerven gespeichert werden, die in Lipoiden löslich sind.

Außer der Löslichkeit in Wasser und der Löslichkeit in Lipoiden muß man, wie Kindler in einer Reihe von Arbeiten[1] gezeigt hat, bei Versuchen, Beziehungen zwischen dem chemischen Aufbau einer Verbindung und ihrer physiologischen Wirkung aufzufinden, ihre Fähigkeit zur Reaktion in vitro berücksichtigen. Denn in vielen Fällen hängt die Stärke der physiologischen Wirkung ab von der Stärke der Reaktionsfähigkeit. So reizen manche Aldehyde und viele organische Halogenverbindungen die Schleimhäute um so stärker, je leichter sie mit Abkömmlingen des Ammoniaks (Aminen und Aminosäuren) oder des Wassers (Alkoholen und Phenolen) reagieren. Ferner ist sowohl die Geschwindigkeit der hypnotischen Wirkung als auch ihre Dauer nicht nur von dem Teilungskoeffizienten der Hypnotika abhängig, sondern auch von ihrer Neigung zur Hydrolyse und zur Oxydation. Denn durch diese Umsetzungen, die sich im tierischen Organismus leicht abwickeln, werden die meisten Hypnotika in Stoffe umgeformt, die nicht mehr oder nur noch schwach hypnotisch wirken.

Ferner ist für die physiologische Wirkung vieler Verbindungen ihre Acidität bzw. ihre Basizität wichtig. Denn häufig wirken nicht die angewandten Salze direkt, sondern die Produkte ihrer Hydrolyse. Die Hydrolyse erfolgt aber um so stärker, je schwächer die dem Salz zugrunde liegende Säure bzw. Base ist.

Eine Gruppe von Verbindungen, für deren physiologische Wirkung außer der Löslichkeit und Reaktionsfähigkeit auch die Acidität wichtig ist, sind die Barbitursäuren. Zu ihnen gehören unsere wichtigsten Schlafmittel. Daß bei den Barbitursäuren die Acidität eine Rolle spielen muß, ergibt sich aus der Tatsache, daß sie bei jeder Art von Verabfolgung zum größten Teil in Salze übergehen. Nun sind diese Salze in Lipoiden unlöslich. Es kann daher die hypnotische Wirkung nur von den freien Barbitursäuren ausgehen, die aus ihren Salzen durch Hydrolyse abgespalten werden. Die Hydrolyse erfolgt um so schneller, je schwächer der saure Charakter der Barbitursäure ausgeprägt ist.

Auf Grund der Erkenntnis, daß man zur Beurteilung der hypnotischen Wirkung von Barbitursäuren nicht nur ihre Löslichkeit, sondern auch ihre Reaktionsfähigkeit und ihre Acidität kennen muß, habe ich in der vorliegenden Arbeit sowohl ihre Löslichkeit in Wasser und Olivenöl, als auch ihre Neigung zur Hydrolyse und Oxydation und ihre Acidität gemessen. Ich prüfte auch die

[1] Arch. *1927*, 389; *1928*, 19 u. 394; *1929*, 541; Forschung u. Fortschritte *1934*, 435; Arch. *1936*, 377; *1938*, 107.

Löslichkeit in Olivenöl, weil man von ihr häufig auf die Löslichkeit in Lipoiden schließen kann. Auf Grund der Ergebnisse aller Messungen läßt sich, wie ich in dieser Arbeit zeigen werde, sowohl die verschiedene Geschwindigkeit als auch die verschiedene Stärke der hypnotischen Wirkung von Barbitursäuren besser als bisher erklären.

Messung der Acidität von Barbitursäuren.

Über die Art und Weise, wie die Acidität der Barbitursäuren gemessen wurde, wird im Versuchsteil ausführlich berichtet. Die Messungen von etwa 50 Barbitursäuren führten zu folgenden Erkenntnissen: Die 5-Monoalkyl-barbitursäuren sind viel stärker sauer als die 5,5-Dialkyl-barbitursäuren. Diese Tatsache wird durch die Zahlen der Tabellen I und II veranschaulicht. Von den 5,5-Dialkyl-barbitursäuren sind diejenigen am stärksten sauer, die eine Phenylgruppe tragen (s. Tab. II u. III). Die Acidität von 5-Alkyl- und von 5,5-Dialkyl-barbitursäuren ist größer als die ihrer 1-Methyl-derivate (s. Tab. III).

Die pH-Werte[2] von solchen 5,5-Dialkyl-barbitursäuren, deren Alkyle aliphatische Reste sind, liegen, wie aus der Zusammenstellung des Versuchsteils hervorgeht, zwischen 7,60 und 8,01[2].

Acidität von Barbitursäuren der allgemeinen Formel:

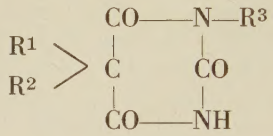


Tabelle I.*

R^1	R^2	R^3	pH
C_6H_5	H	H	2,51
$C_6H_5 . CH_2$	H	H	2,78
$CH_2=CH . CH_2$	H	H	2,85
$\begin{matrix}CH_3\\C_2H_5\end{matrix}\!\!>\!\!CH . CH_2$	H	H	2,90
$(CH_3)_2CH . CH_2 . CH_2$	H	H	2,96
n—C_3H_7	H	H	3,05
n—C_4H_9	H	H	3,08
C_2H_5	H	H	3,16

* Bezüglich der Stellung der Alkyle R^1, R^2 und R^3 siehe ständig die Formel über der Tabelle I.

[2] Die Zahlen der Tab. II u. III stellen relative pH-Werte dar. Denn sie wurden gefunden bei solchen wäßrigen Lösungen der Barbitursäuren, denen als Puffer die Natriumsalze dieser Barbitursäuren zugesetzt worden waren. Nun reagieren die wäßrigen Lösungen dieser Salze schwach alkalisch. Mithin müssen die pH-Werte bei meinen Messungen höher liegen als die pH-Werte von wäßrigen Lösungen der Barbitursäuren ohne Zusatz des genannten Puffers.

Tabelle II.

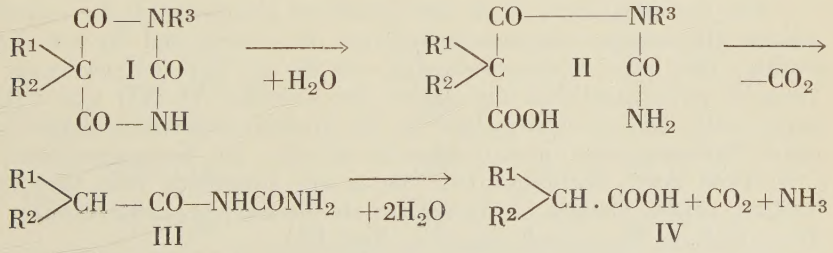
R^1	R^2	R^3	pH
C_6H_5	$CH_2=CH.CH_2$	H	7,31
C_6H_5	n—C_3H_7	H	7,43
C_6H_5	C_2H_5	H	7,44
C_6H_5	CH_3	H	7,57

Tabelle III.

R^1	R^2	pH wenn R^3 darstellt: H	CH_3
C_2H_5	n—C_3H_7	7,81	8,22
C_2H_5	i—C_3H_7	7,81	8,27
C_2H_5	C_6H_5	7,44	8,01
$CH_2=CH.CH_2$	i—C_3H_7	7,98	8,14
i—C_3H_7	H	3,69	3,83

Geschwindigkeit der Hydrolyse und chemischer Aufbau von Barbitursäuren.

Bevor ich mich mit der Messung der Hydrolysengeschwindigkeit der Barbitursäuren beschäftigte, versuchte ich einen Einblick in die Vorgänge zu bekommen, die sich bei der Einwirkung von schwach alkalischen Lösungen auf Barbitursäuren abwickeln. Ich wählte schwach alkalische Versuchsbedingungen, weil die Barbitursäuren auch im tierischen Organismus solchen ausgesetzt sind. Bei meinen Versuchen zeigte sich, daß bereits eine so schwache Konzentration der OH-Ionen, wie sie in der wäßrigen Lösung der barbitursauren Salze vorliegt, genügt, um in der Wärme die Barbitursäuren in Azetyl-harnstoffe (III) umzuformen. Besonders glatt erfolgt diese Umformung, wenn man auf Barbitursäuren wäßriges Ammoniak in geringem Überschuß einwirken läßt. Hierbei bilden sich zunächst, wie ich fand, Monoureide der Malonsäuren (II). Sie gehen unter Abspaltung von Kohlendioxyd in Azetylharnstoffe (III) über. Aus ihnen bilden sich bei weiterer Hydrolyse neben Ammoniak und Kohlendioxyd Essigsäuren (IV):



Es gelang mir bei 38 der geprüften Barbitursäuren das Zwischenprodukt (III) zu fassen. Unter schonenden Versuchsbedingungen (s. d. Versuchsteil) konnte, und zwar sogar bei einer sehr vergänglichen Säure, nämlich bei der 5,5-Dimethyl-barbitursäure, auch das Zwischenprodukt (II) abgefangen werden.

Es war viel schwerer, der Zwischenprodukte II als der Zwischenprodukte III habhaft zu werden. Denn die Zwischenprodukte II gehen, wie ich am Beispiel des Monoureids der 5,5-Diäthyl-malonsäure zeigen konnte, bereits unter schwach alkalischen Versuchsbedingungen leicht in die Zwischenprodukte III über. Nun sind die Zwischenprodukte III in Wasser wenig löslich. Da sie nur in Lösung weiter gespalten werden können, gelingt es relativ leicht, sie zu fassen, wenn man die Hydrolyse rechtzeitig unterbricht.

Messung der Hydrolysengeschwindigkeit von Barbitursäuren.

Die Geschwindigkeit, mit der Barbitursäuren der allgemeinen Formel I (vgl. S. 4) unter schwach alkalischen Versuchsbedingungen der Hydrolyse verfallen, hängt ab von der Natur der Reste R^1, R^2 und R^3. Ich habe die Geschwindigkeit dieser Reaktion gemessen (s. d. Versuchsteil) und drücke sie im folgenden durch Werte für die relative Hydrolysengeschwindigkeit aus. Diese beziehen sich auf Veronal = 100. Es wurde gerade diese Verbindung zum Vergleich herangezogen, weil sie die bekannteste Barbitursäure ist. Meine Messungen führten zur Auffindung folgender Regeln:

Barbitursäuren, die in der 5-Stellung nur ein Alkyl tragen, werden von Wasser viel leichter gespalten als Barbitursäuren, die in der gleichen Stellung 2 Alkyle aufweisen. Die Monoalkyl-verbindungen verändern sich bereits, wenn man ihre wäßrigen Lösungen ohne Zusatz einer Base erwärmt (vgl. d. Versuchsteil).

Bei den Dialkylbarbitursäuren nimmt die Beständigkeit gegen Wasser, wenigstens im allgemeinen, mit der Molekülgröße zu (s. Tab. IV). Dialkylbarbitursäuren, die in der 5-Stellung ein oder zwei ungesättigte Reste wie Allyl oder Cyclohexenyl tragen, lassen sich leichter hydrolytisch spalten als die entsprechenden gesättigten Verbindungen. So werden beispielsweise die 9 Allylbarbitursäuren der Tabelle V sämtlich viel leichter von Wasser angegriffen als die analogen Propylverbindungen. Ferner unterliegt die 5-Äthyl-5-cyclohexenyl-barbitursäure (Phanodorm) leichter der Hydrolyse als die 5-Äthyl-5-cyclohexyl-barbitursäure. Die Werte für die relative Hydrolysengeschwindigkeit dieser beiden Säuren sind 41 und 25.

Von Barbitursäuren, die in der 5-Stellung gleich große, aber verschieden gebaute aliphatische Kohlenwasserstoffreste aufweisen, sind die mit dem verzweigten Rest gegen Wasser beständiger als die mit dem unverzweigten. Diese Tatsache veranschaulichen die Zahlen der Tabellen VI, VII und VIII. Sie zeigen auch, daß der Unterschied in der Hydrolysengeschwindigkeit bei isomeren Barbitursäuren um so größer ist, je näher die Verzweigungsstelle dem C(5)-Atom liegt. Barbitursäuren, die in der 1-Stellung eine Methylgruppe besitzen, neigen weniger zur Hydrolyse als die entsprechenden Säuren, die in dieser Stellung Wasserstoff tragen (s. Tab. IX).

Tabelle IV.

R^1	R^2	Mol.	Werte für die Hydrolysengeschwindigkeit (bezog. auf Veronal = 100)
CH_3	CH_3	156	ca. 4800
CH_3	C_2H_5	170	ca. 700
C_2H_5	C_2H_5	184	100
C_2H_5	n—C_3H_7	198	93
n—C_3H_7	n—C_3H_7	212	87
n—C_3H_7	n—C_4H_9	226	77
CH_3	C_6H_5	218	ca. 1400
C_2H_5	C_6H_5	232	157
n—C_3H_7	C_6H_5	246	152

Tabelle V.

R^1	Werte für die Hydrolysengeschwindigkeit (bezogen auf Veronal = 100), wenn R^2 darstellt: $CH_2=CH.CH_2$	$CH_3CH_2CH_2$
$CH_2=CH.CH_2$	409	87
n—C_4H_9	267	77
C_2H_5	230	93
$C_6H_5.CH_2$	205	105
C_6H_5	200	152
i—C_4H_9	162	58
$(CH_3)_2CH.CH_2CH_2$	162	67
$\begin{matrix}CH_3\\C_2H_5\end{matrix}\!\!>\!\!CH.CH_2$	138	52
i—C_3H_7	45	20

Tabelle VI.

R^1	R^3	Werte für die Hydrolysengeschwindigkeit (bezogen auf Veronal = 100), wenn R^2 darstellt: $n—C_3H_7$	$i—C_3H_7$
C_2H_5	H	93	16
$n—C_3H_7$	H	87	20
C_2H_5	CH_3	55	21
$\begin{matrix}CH_3\\C_2H_5\end{matrix}\!\!>\!CH\,.\,CH_2$	H	52	20

Tabelle VII.

R^1	Werte für die Hydrolysengeschwindigkeit (bezogen auf Veronal = 100), wenn R^2 darstellt: $n—C_4H_9$	$(CH_3)_2CH\,.\,CH_2$
$CH_2=CH\,.\,CH_2$	267	162
$n—C_3H_7$	77	58

Tabelle VIII.

R^1	Werte für die Hydrolysengeschwindigkeit (bezogen auf Veronal = 100), wenn R^2 darstellt: $(CH_3)_2CH\,.\,CH_2CH_2$	$\begin{matrix}CH_3\\C_2H_5\end{matrix}\!\!>\!CH\,.\,CH_2$
$CH_2=CH\,.\,CH_2$	162	138
C_2H_5	109	62
$n—C_3H_7$	67	52

Tabelle IX.

R^1	R^2	Werte für die Hydrolysengeschwindigkeit (bezogen auf Veronal = 100), wenn R^3 darstellt: H	CH_3
C_6H_5	C_2H_5	157	100
n—C_3H_7	C_2H_5	93	55
i—C_3H_7	$CH_2=CH.CH_2$	45	31

Löslichkeit in Wasser und chemischer Aufbau bei Barbitursäuren.

Bei den Messungen der Löslichkeit in Wasser, über deren Durchführung der Versuchsteil alles Nähere bringt, wurden folgende Regeln aufgefunden:

Die Löslichkeit nimmt bei vielen Barbitursäuren mit der Größe ihres Molekulargewichts stark ab (vgl. die Zahlen der Tab. X). Barbitursäuren, die in der 5-Stellung einen Allyl- bzw. Cyclohexenylrest tragen, sind leichter löslich als die entsprechenden Barbitursäuren mit dem Propyl- bzw. dem Cyclohexyl-rest (s. Tab. XI, XII). Barbitursäuren mit dem Phenylrest kommen hinsichtlich der Löslichkeit zwischen die entsprechenden Verbindungen mit dem Cyclohexenyl- und dem Cyclohexyl-rest zu stehen (s. Tab. XII). Barbitursäuren, die in der 1-Stellung eine Methylgruppe tragen, lösen sich in Wasser schwerer als die entsprechenden in dieser Stellung nicht substituierten Säuren (s. Tab. XIII). Von Säuren, die in der 5-Stellung gleich große, aber verschieden gebaute p r i m ä r e Alphyle aufweisen, sind die mit dem verzweigten Rest löslicher als die mit dem unverzweigten. Die Löslichkeit nimmt ab mit der Größe der Zweige (vgl. die primären Alphyle der Tab. XIV).

Ganz anders als primäre Alphyle beeinflussen sekundäre die Löslichkeit der Barbitursäuren. Das zeigt deutlich ein Vergleich von entsprechenden Isopropyl- und n-Propyl-barbitursäuren. Jene sind in Wasser viel schwerer löslich als diese (s. Tab. XIV). Der Grund für diese Erscheinung ist, wie ich annehme, darin zu suchen, daß die sekundären Alphyle viel stärker als die entsprechenden primären die Verwandtschaft zum Wasser bei jenen CO-Gruppen schwächen, die dem C(5)-Atom benachbart sind. Diese Schwächung wirkt sich sowohl in einer verringerten Löslichkeit in Wasser als auch in einer geschwächten Neigung zur Hydrolyse aus. Der erkannte Parallelismus zwischen Löslichkeit und Hydrolysengeschwindigkeit bei isomeren Dialkyl-barbitursäuren wird durch Tab. XIV veranschaulicht. In ihr sind außer den Werten für die Löslichkeit auch die Werte für die relative Hydrolysengeschwindigkeit (i. Klammern) angegeben.

Tabelle X.

R^1	In 1000 g Wasser von 20° lösen sich folgende Mengen (ausgedrückt in 1/10 000 Mol), wenn R^2 darstellt: C_2H_5	n—C_3H_7	n—C_4H_9	$(CH_3)_2CH.CH_2$	$(CH_3)_2CH.CH_2CH_2$
H	960	164	118	—	77
CH_3	714	—	—	91[3]	38[3]
C_2H_5	343	—	—	72[3]	29
n—C_3H_7	—	32	37	50[3]	13
i—C_3H_7	—	—	13	31[3]	—
$(CH_3)_2CH.CH_2CH_2$	29	13	—	—	4[3]

Tabelle XI.

R^1	In 1000 g Wasser von 20° lösen sich folgende Mengen (ausgedrückt in 1/10 000 Mol), wenn R^2 darstellt: $CH_2=CH.CH_2$	$CH_3.CH_2CH_2$
H	490	164
$CH_2=CH.CH_2$	57,7	30
n—C_4H_9	70,1	37
i—C_3H_7	167	24
$(CH_3)_2CH.CH_2$	108	57
$(CH_3)_2CH.CH_2CH_2$	18	13
$CH_3 > CH.CH_2$ C_2H_5	77,8	17
C_6H_5	45,9	9,72

Tabelle XII.

R^1	R^2	In 1000 g Wasser von 20° lösen sich folgende Mengen, ausgedrückt in 1/10 000 Mol:
Cyclohexenyl	Aethyl	71,2
Phenyl	Aethyl	39,2
Cyclohexyl	Aethyl	24,4
Phenyl	Wasserstoff	69,1
Cyclohexyl	Wasserstoff	37,1

[3] C. Sommaire, Bull. Soc. Chim. de France (4) *33*, 189 (1923).

Tabelle XIII.

R^1	R^2	In 1000 g Wasser von 20° lösen sich folgende Mengen (ausgedrückt in 1/10 000 Mol), wenn R^3 darstellt: H	CH_3
C_2H_5	C_6H_5	39,2	6,5
n—C_3H_7	C_2H_5	365	82
i—C_3H_7	C_2H_5	75	51
i—C_3H_7	$CH_2=CH.CH_2$	167	136

Tabelle XIV.

R^1	In 1000 g Wasser von 20° lösen sich die folgenden Mengen (ausgedrückt in 1/10 000 Mol), wenn R^2 darstellt: (Die Zahlen in Klammern sind die Werte für die Hydrolysengeschwindigkeit, bezog. a. Veronal = 100) C_2H_5	n—C_3H_7	$CH_2=CH.CH_2$
n—C_3H_7	365 (98)	32,1 (87)	—
$(CH_3)_2:CH$	75 (16)	24 (20)	—
n—C_4H_9	—	37 (77)	70,1 (266)
$(CH_3)_2CH.CH_2$	—	57 (58)	108 (163)
$(CH_3)_2CH.CH_2CH_2$	29 (109)	13 (67)	18 (162)
$\begin{matrix}CH_3\\C_2H_5\end{matrix}\!\!>\!CH.CH_2$	51 (62)	17 (52)	77,8 (138)

Löslichkeit der Barbitursäuren in Olivenöl.

Viele Verbindungen lösen sich in fetten Ölen um so leichter, je weniger sie sich in Wasser lösen. Diese Regel gilt auch für manche 5,5-Dialkyl-barbitursäuren. Dafür bringt die Tabelle XV einige Beispiele. In ihr sind einander gegenübergestellt die Zahlen, die die Löslichkeit in Olivenöl bzw. die Zahlen, die die Löslichkeit in Wasser angeben (die letzten in Klammern). Während jene von oben nach unten ansteigen, nehmen diese in der gleichen Richtung ab.

Tabelle XV.

R	In 1000 g Olivenöl (oder Wasser) lösen sich die folgenden Mengen (ausgedrückt in 1/10 000 Mol), wenn R^2 darstellt: $n—C_3H_7$	$n—C_4H_9$	$(CH_3)_2CH . CH_2CH_2$
C_2H_5	—	60,9 (147)	32,4 (29)
$CH_2=CH . CH_2$	—	65,5 (70,1)	—
$n—C_3H_7$	17,8 (32,1)	121,4 (37)	39,8 (13)
$(CH_3)_2 . CH . CH_2CH_2$	39,8 (13)	—	—

Die Löslichkeit der meisten 5,5-Dialkyl-barbitursäuren entspricht jedoch nicht der erwähnten Regel, wie die im Versuchsteil zusammengestellten Zahlen beweisen. Der Grund für diese Abweichungen von der Regel ist wahrscheinlich darin zu suchen, daß die Löslichkeit in Öl vorwiegend von der Größe und dem Bau der Kohlenwasserstoffreste abhängt, während die Löslichkeit in Wasser, wie gezeigt worden ist, auch von dem verschieden stark ausgeprägten hydrophylen Charakter jener CO-Gruppen beeinflußt wird, die dem C(5)-Atom benachbart sind.

Chemischer Aufbau und Neigung zur Oxydation bei Barbitursäuren.

5,5-Dialkyl-barbitursäuren bzw. 5,5-Dialkyl-1-alkyl-barbitursäuren, die als Alkyle nur gesättigte Kohlenwasserstoffreste aufweisen, sind, wie ich fand, sogar gegenüber dem sehr starken Oxydationsmittel Kaliumpermanganat äußerst beständig. Im Gegensatz hierzu wurden alle Barbitursäuren, die ungesättigte Kohlenwasserstoffreste wie Allyl oder Cyclohexenyl tragen, auch bei 0° fast augenblicklich von Kaliumpermanganat oxydiert. Diese rasche Oxydation geht nur bis zu einer bestimmten Stufe: Es wurde nur soviel Kaliumpermanganat rasch verbraucht, als der Aufnahme von einem Sauerstoffatom je Doppelbindung entsprach.

Außer Barbitursäuren mit ungesättigten Kohlenwasserstoffresten waren auch solche mit gesättigten in den Fällen leicht oxydabel, wo in 5-Stellung nur ein Kohlenwasserstoffrest vorlag. Es ist also das Verhalten von 5-Monoalkyl- und von 5,5-Dialkyl-barbitursäuren gegenüber Oxydationsmitteln sehr verschieden, wenn die Alkyle gesättigte Reste sind.

Chemischer Aufbau und Geschwindigkeit der hypnotischen Wirkung bei Barbitursäuren.

Jedes Schlafmittel muß um so rascher wirken, je schneller es an den Ort der Wirkung gelangt und je stärker es der entgiftenden Tätigkeit der betroffenen Nervenzellen widersteht. Nun ist die Zeit, die zur Zerstörung der meisten Barbitursäuren im Organismus benötigt wird, sehr groß im Vergleich mit der Zeit, in der die hypnotischen Mengen bis an den Ort der Wirkung transportiert

werden. Es wird mithin bei vielen Barbitursäuren die Geschwindigkeit ihrer Wirkung vor allem von der Geschwindigkeit ihres Transportes abhängen.

Ein gewisser Maßstab für diese Geschwindigkeit kann die Geschwindigkeit sein, mit der Barbitursäuren der wäßrigen Lösung ihrer Natriumsalze durch Äther entzogen werden. Denn einmal gehen die Barbitursäuren im tierischen Organismus bei jeder Art von Verabfolgung zunächst in ihre Natriumsalze über und zum andern nimmt die Löslichkeit in Lipoiden bei manchen Barbitursäuren häufig in einer ähnlichen Reihenfolge zu wie die Löslichkeit in Äther.

Ich habe daher eine große Anzahl von Barbitursäuren in der berechneten Menge 1/150 normaler Natronlauge gelöst, diese Lösungen längere Zeit mit der gleichen Menge Äther geschüttelt und schließlich festgestellt, wieviel Barbitursäure in den Äther übergegangen war. Dabei zeigte sich, daß die Menge häufig um so größer war, je schneller die jeweilige Barbitursäure hypnotisch wirkte.

Ein besseres Bild von der Geschwindigkeit der hypnotischen Wirkung muß man bekommen, wenn man feststellt, wie rasch sich die verschiedenen Barbitursäuren mit Hilfe von fetten Ölen, beispielsweise mittels Olivenöls, ihren wäßrigen Salzlösungen entziehen lassen. Denn die Lipoide ähneln, wie ihr Name andeutet, den fetten Ölen hinsichtlich ihres Lösungsvermögens. Das Ausschütteln mit Olivenöl bereitete unüberwindliche Schwierigkeiten. Die Salzlösungen bildeten nämlich mit dem Olivenöl Emulsionen, die sich nicht trennten.

Ich umging diese Schwierigkeiten dadurch, daß ich bei der Berechnung von Zahlen für die Wirkungsgeschwindigkeit von Barbitursäuren ihre bereits erwähnten Werte für die Löslichkeit in Wasser bzw. in Olivenöl und ihre pH-Werte zugrunde legte. Denn die Transportgeschwindigkeit von Barbitursäuren muß mit ihrer Löslichkeit in Olivenöl und mit wachsendem pH zu- und mit der Löslichkeit in Wasser abnehmen. Nun ist aus den bereits erwähnten Gründen (s. S. 3) die Größe der pH-Werte für die Transportgeschwindigkeit besonders wichtig. Daher wählte ich als Ausdruck für die Wirkungsgeschwindigkeit ein Produkt, das man erhält, wenn man die Quotienten aus Öllöslichkeit und Wasserlöslichkeit — beide ausgedrückt in $\frac{1}{10\,000}$ Mol pro 1000 g Lösungsmittel — multipliziert mit dem 20fachen Betrag, um den das pH der jeweiligen Barbitursäure den Wert 7,0 übersteigt. Die auf dieser Basis errechneten Werte für die hypnotische Wirkungsgeschwindigkeit von Barbitursäuren, die ich im folgenden mit „*W. f. hyp. Wirkungsg.*“ abkürze, passen sich besser den pharmakologischen Befunden an als die Werte, die ich beim Ausschütteln von wäßrigen Lösungen der barbitursauren Salze mittels Äthers erhielt. Für die letzten Werte gebrauche ich die Abkürzung: „*W. b. Ausschüttelg. m. Ä.*“.

Ich stelle im folgenden dem „W. f. hyp. Wirkungsg.“ und dem „W. b. Ausschüttelg. m. Ä.“ die Ergebnisse gegenüber, die, nach den Angaben der Literatur, bei der pharmakologischen Prüfung der Barbitursäuren erhalten worden sind.

I. *Wirkungsgeschwindigkeit von Natriumsalzen der Barbitursäuren nach intravenöser Injektion bei Kaninchen*[4].

1. 5,5-Diäthyl-barbitursäure (Veronal).
   W. b. Ausschüttelg. m. Ä. : 3,5 %
   W. f. hyp. Wirkungsg. : 0,93
   Wirkungsbild: 0,15 g/kg : nach 30′ spontane Seitenlage.
   Auch durch eine nach 5 Std. tödlich wirkende Dosis von 0,5 g/kg trat nicht sofort, sondern erst nach 2′ spontane Seitenlage ein.

2. 5-Äthyl-5-phenyl-barbitursäure (Luminal).
   W. b. Ausschüttelg. m. Ä. : 6,9%
   W. f. hyp. Wirkungsg. : 5,5
   Wirkungsbild: 0,1 g/kg : nach 20′ spontane Seitenlage.
   0,2 g/kg machen sofort Schlaf.

3. 5-Äthyl-5-cyclohexenyl-barbitursäure (Phanodorm).
   W. b. Ausschüttelg. m. Ä. : 7,4%
   W. f. hyp. Wirkungsg. : 8,2
   Wirkungsbild: 0,1 g/kg : nach 5′ spontane Seitenlage.
   0,15 g/kg machen sofort Schlaf.

4. 5-Isopropyl-5-brom-propenyl-barbitursäure (Noctal).
   W. b. Ausschüttelg. m. Ä. : 9,58%
   W. f. hyp. Wirkungsg. : 11,2
   Wirkungsbild: 0,1 g/kg machen sofort Schlaf.

5. 5-Methyl-5-cyclohexenyl-1-methyl-barbitursäure (Evipan).
   W. b. Ausschüttelg. m. Ä. : 15,0%
   W. f. hyp. Wirkungsg. : 85,2
   Wirkungsbild: 0,007 g/kg zeigen noch keine Wirkung; 0,01 g/kg machen sofort Schlaf.

II. *Wirkungsgeschwindigkeit von Natriumsalzen der Barbitursäuren nach subkutaner Verabfolgung bei weißen Mäusen*[5].

1. 5,5-Diäthyl-barbitursäure (Veronal).
   W. b. Ausschüttelg. m. Ä. : 3,5%
   W. f. hyp. Wirkungsg. : 0,93
   Wirkungsbild: 0,15 g/kg : nach 34′ spontane Seitenlage.

2. 5-Äthyl-5-(2-methyl-butyl)-barbitursäure.
   W. b. Ausschüttelg. m. Ä. : 11,3%
   W. f. hyp. Wirkungsg. : 11,1
   Wirkungsbild: 0,14 g/kg : nach 10′ spontane Seitenlage.

3. 5-Methyl-5-cyclohexenyl-1-methyl-barbitursäure (Evipan).
   W. b. Ausschüttelg. m. Ä. : 15,0%
   W. f. hyp. Wirkungsg. : 85,2
   Wirkungsbild: 0,06 g/kg : nach 8′ spontane Seitenlage.

---

[4] Nach Versuchen von Karl Klimesch, Arch. f. Exp. Path. u. Pharm. *172*, 10 (1933).
[5] Ing.-Diss. von A. W. Wille, Hamburg 1934: Zur Pharmakologie der Äthyl- und Allyl-isoamylbarbitursäure.

Chemischer Aufbau und Stärke der hypnotischen Wirkung bei Barbitursäuren.

Wenn man sich ein Bild von der Stärke der hypnotischen Wirkung bei Barbitursäuren bilden will, so genügt es nicht, daß man ihre Löslichkeit in fetten Ölen bzw. in Wasser und ihre Azidität berücksichtigt. Vielmehr muß man dann auch Rücksicht nehmen auf ihre verschieden starke Widerstandsfähigkeit gegenüber Oxydationsprozessen und gegenüber der Hydrolyse.

Berücksichtigt man sämtliche Faktoren bei den 5-Monoalkyl-barbitursäuren, so findet man, daß sie keine bemerkenswerte hypnotische Wirkung besitzen können. Denn sie lösen sich in Öl nur wenig, in Wasser leicht, zeigen niedrige pH-Werte und werden sowohl von Oxydationsmitteln als auch von Wasser sehr leicht angegriffen. Im Einklang mit diesen Beobachtungen steht das Verhalten der 5-Monoalkyl-barbitursäuren: sie wirken nicht hypnotisch.

Bei den 5,5-Dialkyl-barbitursäuren erfolgt, wie ich annehme, die Entgiftung im Organismus in den Fällen vorwiegend durch Hydrolyse, wo die Alkyle in 5-Stellung gesättigte Kohlenwasserstoffreste sind. Denn solche Barbitursäuren sind, wie ich gezeigt habe, unter schwach alkalischen Versuchsbedingungen sehr schwer zu oxydieren. Nun habe ich Zahlen für die relative Hydrolysengeschwindigkeit von Barbitursäuren errechnet. Sie sind im Versuchsteil zusammengestellt. Dividiert man die Werte für die hypnotische Wirkungsgeschwindigkeit von Barbitursäuren durch die Werte für die relative Hydrolysengeschwindigkeit, so erhält man Werte für die relative hypnotische Wirkungsstärke. Diese Werte, multipliziert mit 1000, sind in der folgenden Tabelle (XVI) den Werten gegenübergestellt, die nach Angabe der Literatur bei der pharmakologischen Prüfung erhalten worden sind. Die Gegenüberstellung zeigt, daß die Werte in beiden Reihen von oben nach unten ansteigen.

Tabelle XVI.

R^1	R^2	Zahlen f. d. hyp. Wirkungsstärke	Pharmakologischer Befund: Stärke der Wirkung, bezogen auf Veronal = 10
CH_3	CH_3	0,13	unwirksam
CH_3	C_2H_5	0,18	5[6]
C_2H_5	C_2H_5	9,3	10[6]
C_2H_5	n—C_3H_7	37,6	20[6]
n—C_3H_7	n—C_3H_7	111	25[7]
C_2H_5	$(CH_3)_2CH.CH_2CH_2$	154	30[6]

Bedeutung der partiellen Hydrolyse von Barbitursäuren für die Bereitung von wenig giftigen Sedativa.

Bei der Hydrolyse von 5,5-Dialkyl-barbitursäuren mit wäßrigem Ammoniak kann man, wie ich an vielen Beispielen zeigen konnte, als Zwischen-

[6] P. Carnot u. M. Tiffeneau, Compt. rend. Acad. Sciences 175, 241 (C. *1922*, III, 1299).
[7] K. A. Shoule and A. Moment, Journ. Americ. Soc. 45, I, 246 (1923).

produkte die Dialkyl-azetylharnstoffe fassen (s. S. 5). In den meisten Fällen war deren Menge gering. Denn auch die Dialkyl-azetylharnstoffe verfallen allmählich der Hydrolyse. Das kann man, wie ich fand, weitgehend verhindern, wenn man die Hydrolyse der Barbitursäuren bei Gegenwart von solchen mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmitteln wie Toluol vornimmt, die bei der Reaktionstemperatur die gebildeten Dialkyl-azetylharnstoffe lösen und sie dadurch vor der Spaltung durch Wasser schützen. Ich habe auf diesem Wege Barbitursäuren mit einer durchschnittlichen Ausbeute von 70% der Theorie in die entsprechenden Dialkyl-azetylharnstoffe umgewandelt. Sie wirken fast alle stark sedativ. Einige von ihnen, wie der Diallyl-azetylharnstoff, der Isopropyl-allyl-azetylharnstoff und der Isobutyl-allyl-azetylharnstoff, sind wenig giftige Schlafmittel.

ANHANG.

Chemischer Aufbau und Geschmack bei Barbitursäuren.

Der Geschmack von 5-Alkyl- und 5,5-Dialkyl-barbitursäuren ist grundverschieden. Jene sind entweder geschmacklos oder sie schmecken schwach süß, diese dagegen schmecken bitter. Die Stärke des bitteren Geschmackes nimmt, wie ich fand, mit der Größe des Molekulargewichts zu. Allyl-verbindungen schmecken weniger bitter als die entsprechenden n-Propyl-verbindungen. Zur Veranschaulichung dieser Tatsachen dienen die Zahlen in den Reihen I, II und III der Tabelle XVII. Die Zahlen geben an, bei welchen Konzentrationen man eben noch den bittren Geschmack der Natriumsalze der verschiedenen Barbitursäuren wahrnehmen konnte.

Tabelle XVII.

	Natur von R^1	Natur von R^2: CH_3	C_2H_5	$CH_2=CH.CH_2$	$CH_3CH_2CH_2$
I	$C_6H_5.CH_2$			1 : 2000	1 : 6000
II	$(CH_3)(C_2H_5)CH.CH_2$		1 : 4000	1 : 15000	1 : 16000
III	C_6H_5	1 : 900	1 : 1500	1 : 4000	1 : 5000

VERSUCHSTEIL.

DARSTELLUNG DER ZU DEN MESSUNGEN BENÖTIGTEN BARBITURSÄUREN.

I. 5-Monoalkyl-barbitursäuren.

Darstellung der 5-Äthyl-barbitursäure.

Bei der Darstellung der 5-Äthyl-barbitursäure arbeitete ich in Anlehnung an die Vorschrift von Fischer und Dilthey[8]: 8 g Natrium wurden in 50 ccm absolutem Methanol gelöst, mit 18,8 g (1/10 Mol) Äthylmalonsäure-diäthylester und 9 g (3/20 Mol) gepulvertem und vorher im Vakuum bei 80° getrocknetem Harnstoff versetzt. Das Gemisch wurde im 80° warmen Wasserbad unter Ausschluß von Feuchtigkeit am Rückflußkühler erhitzt. Das Natriumsalz der 5-Äthyl-barbitursäure hatte sich schon nach einigen Minuten gebildet. Wie Versuche zeigten, leidet die Ausbeute durch zu langes Kochen. Es wurde daher nach 15 Min. langem Erhitzen ein Teil des Alkohols im Vakuum abdestilliert und nach dem Erkalten vom Natriumsalz abgesaugt. Die konzentrierte eiskalte wäßrige Lösung des Natriumsalzes wurde mit Kohle behandelt und die Barbitursäure durch Ansäuern mit Salzsäure in Freiheit gesetzt. Nach dem Umkristallisieren aus heißem Wasser wurde sie im Vakuum bei 100° getrocknet. Der Schmelzpunkt, der bei 194° lag, stimmte mit dem von Fischer[8] angegebenen überein. Die Ausbeute betrug 6,7 g, d. s. 43% d. Th.

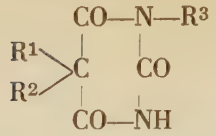
Die übrigen 5-Monoalkyl-barbitursäuren, die ich für meine Messungen benötigte, wurden analog wie die 5-Äthyl-barbitursäure bereitet. Die dazu erforderlichen Monoalkyl-malonester sind sämtlich bekannt, außer dem optisch aktiven (2-Methylbutyl)-malonester. Bei seiner Bereitung ging ich vom optisch aktiven Amyl-alkohol (2-Methyl-butanol) aus. Er wurde aus dem Gärungsamyl-alkohol des Handels durch sorgfältiges Ausdestillieren gewonnen und mit Hilfe von wasserfreiem Bromwasserstoff in sein Bromid umgeformt. Dieses schließlich wurde mit Natrium-malonester in alkoholischer Lösung umgesetzt. Bei der üblichen Aufarbeitung erhielt ich den optisch aktiven (2-Methylbutyl)-malonester (Siedep. 116°—118° bei 10 mm) in einer Ausbeute von 78% d. Th.

Über die Ausbeuten und die Eigenschaften der 5-Monoalkyl-barbitursäuren, die bei der Umsetzung der Monoalkyl-malonester erhalten wurden, gibt die Tabelle XVIII Aufschluß. Es handelt sich in fast allen Fällen um die Einwirkung der Malonester auf Harnstoff. Nur der Isopropyl-malonester wurde mit Methyl-harnstoff umgesetzt.

---

[8] A. *335*, 457.

Tabelle XVIII



Es bedeutet: Schmp. a: der von mir gefundene Schmelzpunkt,
Schmp. b: der in der Literatur angegebene Schmelzp.

Reste in der angestrebten Barbitursäure			Angewandter Malonester	Erhaltene Barbitursäure		Schmelzp.	
R^1	R^2	R^3	in g	in g	in %	a	b
$CH_3CH_2CH_2$	H	H	20,2	11,2	= 66	208°	208°[9]
$(CH_3)_2 . CH$	H	CH_3	60,6	21,4	= 42	107-108°	
$CH_3CH_2CH_2CH_2$	H	H	21,6	12,5	= 68	214°	214°[10]
$\begin{matrix}CH_3\\C_2H_5\end{matrix}\!\!>\!CH . CH_2$	H	H	230	149	= 65	224°	
$(CH_3)_2 . CH . CH_2CH_2$	H	H	230	154	= 67	240-241°	
$CH_2=CH—CH_2$	H	H	20	7,1	= 42	165°	162°[11]
$C_6H_5 . CH_2$	H	H	50	24,4	= 56	208°	206°[12]

5-Cyclohexyl-barbitursäure.

Die 5-Cyclohexyl-barbitursäure wurde durch katalytische Hydrierung der 5-Phenyl-barbitursäure in quantitativer Ausbeute gewonnen. 10,2 g (5/100 Mol) 5-Phenyl-barbitursäure wurden in einem Gemisch von 150 ccm Eisessig und 1 ccm konzentrierter Schwefelsäure suspendiert. Hierzu gab ich 1 g Platinmohr und hydrierte das Gemisch bei Zimmertemperatur und einem Wasserstoffüberdruck von 2 Atm.

Die Hydrierung kam erst in Gang, nachdem der Katalysator durch 10 Min. langes Schütteln mit Luft aktiviert worden war. Nach 12 Stunden war die zur Bildung der 5-Cyclohexyl-barbitursäure berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Da die 5-Cyclohexyl-barbitursäure in Eisessig unlöslich war, wurde von ihr zusammen mit dem Katalysator abfiltriert. Die Barbitursäure wurde durch Lösen in Methanol vom Katalysator getrennt und dann aus verdünntem Methanol umkristallisiert.

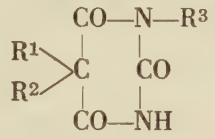
Da der Schmelzpunkt (254—256°) nahe dem des Ausgangsmaterials lag (Schmelzp. 260°), wurde der Mischschmelzpunkt bestimmt. Er lag bei 228—230°. Hierdurch und durch den Vergleich mit der Schmelzpunktangabe von Parke, Davis u. Co.[13] (Schmelzp. 254—256°) war bewiesen, daß in dem Produkt der Hydrierung die 5-Cyclohexyl-barbitursäure vorlag.

[9] Fischer, A. *335*, 358.
[10] Journ. Americ. Soc. 44, 1579 (C. *1923*, I, 538).
[11] D. R. P. 268 158 (C. *1914*, I, 201).
[12] D. R. P. 249 722 (C. *1912*, II, 652).
[13] Parke, Davis u. Co., Journ. Americ. Soc. 44, 1564—67, Juli 1922 (C. *1923*, I, 538).

II. 5,5-Dialkyl-barbitursäuren.

Bei der Bereitung der 5,5-Dialkyl-barbitursäuren wurden drei verschiedene Wege eingeschlagen. Bei der Beschreitung des 1. Weges verfuhr ich wie bei der Bereitung der 5-Monoalkyl-barbitursäuren. Die hierbei angewandten Mengen, die erzielten Ausbeuten und die Schmelzpunkte der erhaltenen Barbitursäuren sind in der Tab. XIX angegeben.

Tabelle XIX



Es bedeuten: Schmp. a: der von mir gefundene Schmelzpunkt,
Schmp. b: der in der Literatur angegebene Schmelzpunkt.

Reste in der angestrebten Barbitursäure:			Angewandter Malonester	Erhaltene Barbitursäure		Schmelzp.	
R^1	R^2	R^3	in g	in g	in %	a	b
CH_3	CH_3	H	37,6	13,1	= 42	272°	279°[14]
CH_3	C_2H_5	H	20,2	6,5	= 38	212°	212°[15]
C_2H_5	$CH_3 . CH_2CH_2$	H	23	9,1	= 46	146°	146°[16]
C_2H_5	$CH_3 . CH_2CH_2$	CH_3	23	8,9	= 42	92-93°	
C_2H_5	$(CH_3)_2 . CH$	H	23	11,3	= 57	200°	197°[17]
C_2H_5	$(CH_3)_2 . CH$	CH_3	23	10,8	= 51	120°	
C_2H_5	CH_3 / C_2H_5 > $CH . CH_2$	H	51,6	28	= 62	134-136°	
C_2H_5	$(CH_3)_2CH . CH_2CH_2$	H	103	57,8	= 64	154°	154°[18]
$(CH_3)_2CH$	CH_3 / C_2H_5 > $CH . CH_2$	H	27,2	15,6	= 65	133-134°	
$C_6H_5(CH_2)_3$	$C_6H_5(CH_2)_3$	H	20	9,9	= 54	149°	

Bei dem 2. Wege handelt es sich um die Einfügung des Allylrestes in die 5-Stellung einer 5-Monoalkyl-barbitursäure. Bei dem 3. Wege schließlich wurden solche 5,5-Dialkyl-barbitursäuren, die ungesättigte Kohlenwasserstoffreste wie Allyl oder Cyclohexenyl enthielten, katalytisch hydriert. Hierdurch wurden die C-C-Doppelbindungen dieser Barbitursäuren abgesättigt. Ich gebe im folgenden allgemeine Vorschriften für die Darstellung von Barbitursäuren bei Beschreitung des 2. und 3. Weges.

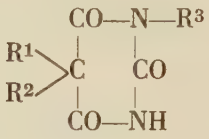
[14] Fischer, A. *335*, 341.
[15] Fischer, A. *335*, 343.
[16] Fischer, A. *335*, 346.
[17] Journ. Americ. Soc. 45, 246 (C. *1923*, III, 781).
[18] P. Carnot u. M. Tiffenau, Compt. rend. Acad. Sciences 175, 241—43 (C. *1922*, III, 1299).

2. Weg: Allylierung von 5-Monoalkyl-barbitursäuren.

Eine Lösung der 5-Monoalkyl-barbitursäure in der berechneten Menge n/2 Kalilauge wurde mit der berechneten Menge frisch destillierten Allylbromids geschüttelt. Alle Umsetzungen waren nach längstens 24 Stunden beendet. Die Allylierung der 5-Monobenzyl-barbitursäure dauerte sogar nur 1 Stunde.

Bei der Aufarbeitung filtrierte man von dem ausgefallenen Reaktionsprodukt ab und kristallisierte es aus Methanol um. Über die bei den einzelnen Versuchen angewandten Mengen, über die erzielten Ausbeuten und über die Schmelzpunkte der erhaltenen Barbitursäuren gibt die Tabelle XX Auskunft.

Tabelle XX



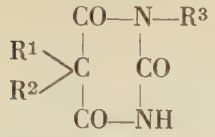
Reste in der angestrebten Barbitursäure:			Monoalkyl-barbiturs.	Allyl-bromid	Erhaltene Barbiturs.	Schmelzp.
R^1	R^2	R^3	in g	in g	in g in %	
$(CH_3)_2 . CH$	$CH_2=CH—CH_2$	CH_3	9,2	6,1	6,9 = 62	55-57°
$CH_3 > CH . CH_2$ C_2H_5	$CH_2=CH—CH_2$	H	59,4	36,3	57,1 = 80	86°
$(CH_3)_2 . CH . CH_2CH_2$	$CH_2=CH—CH_2$	H	59,4	36,3	55,7 = 78	118-120°
$C_6H_5 . CH_2$	$CH_2=CH—CH_2$	H	10,9	6,1	9,5 = 74	200°

3. Weg: Hydrierung von Barbitursäuren, die ungesättigte Kohlenwasserstoffreste tragen.

1. Hydrierung von 5-Alkyl-5-Allyl-barbitursäuren.

Eine Lösung der zu hydrierenden Barbitursäure in Methanol wurde nach Zugabe von Palladium-mohr (etwa 5% der angewandten Barbitursäure) bei Zimmertemperatur und bei einem Wasserstoffüberdruck von 2 Atm. hydriert. Alle Hydrierungen verliefen sehr rasch. Nach 10—15 Minuten war die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Es wurde nunmehr vom Katalysator abfiltriert, das Filtrat eingedunstet und der Rückstand aus verdünntem Methanol umkristallisiert. Die Ausbeuten waren bei allen Versuchen nahezu quantitativ. Die Schmelzpunkte der erhaltenen Barbitursäuren finden sich in Tabelle XXI zusammengestellt.

Tabelle XXI



Es bedeutet: Schmp. a: der von mir gefundene Schmelzpunkt:
Schmp. b: der in der Literatur angegebene Schmelzpunkt.

Reste der angestrebten Barbitursäuren: R^1	R^2	R^3	Schmelzpunkt a	b
$(CH_3)_2 . CH$	$CH_3 . CH_2CH_2$	H	175°	161—126°[19]
$CH_3 . CH_2CH_2CH_2$	$CH_3 . CH_2CH_2$	H	153°	153° [20]
$(CH_3)_2 . CH . CH_2$	$CH_3 . CH_2CH_2$	H	169—170°	164—165°[21]
$\begin{matrix}CH_3\\C_2H_5\end{matrix}\!>\!CH . CH_2CH_2$	$CH_3 . CH_2CH_2$	H	126—128°	
$(CH_3)_2 . CH . CH_2CH_2$	$CH_3 . CH_2CH_2$	H	134—136°	134° [21]
C_6H_5	$CH_3 . CH_2CH_2$	H	192—197°	
$C_6H_5 . CH_2$	$CH_3 . CH_2CH_2$	H	207°	
$\begin{matrix}CH_3\\C_2H_5\end{matrix}\!>\!CH . CH_2$	$C_6H_5(CH_2)_3$	H	201°	

2. Hydrierung von 5-Äthyl-5-Cyclohexenyl-barbitursäure.

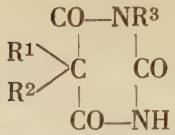
4,72 g 5-Äthyl-5-Cyclohexenyl-barbitursäure wurden in einem Gemisch von 100 ccm Eisessig und 1 ccm konz. Schwefelsäure gelöst und die Lösung nach Zugabe von 1 g Platin-mohr bei Zimmertemperatur und bei einem Wasserstoffüberdruck von 2 Atm. hydriert. Zum Filtrat vom Katalysator gab ich die der Schwefelsäure entsprechende Menge 30%iger Natronlauge und fällte durch Zusatz von Wasser die gesamte Barbitursäure aus. Ihr Schmelzpunkt lag nach der Umkristallisierung aus verd. Methanol bei 199—200°. Derselbe Körper wurde erhalten, als ich 5-Äthyl-5-cyclohexenyl-barbitursäure in methylalkoholischer Lösung hydrierte unter Verwendung von Palladium, das auf Bariumsulfat niedergeschlagen worden war. Sowohl die Hydrierung mit Platin als auch die Hydrierung mit Palladium waren bereits nach 10 Min. beendet. Die Ausbeuten waren fast quantitativ.

Aus dem Handel bezogene 5,5-Dialkyl-barbitursäuren.

Folgende 5,5-Dialkyl-barbitursäuren wurden aus dem Handel bezogen und für die Messungen aus verdünntem Methanol umkristallisiert.

[19] Journ. Americ. Soc. 45, 248 (C. *1923*, III, 781).
[20] Sommaire, Bull. Soc. Chim. de France (4) 33, 189—95 (C. *1923*, I, 1123).
[21] Ebenda.

Tabelle XXII



Es bedeuten: Schmp. a: der von mir gefundene Schmelzpunkt,
Schmp. b: der in der Literatur angegebene Schmelzpunkt.

R^1	R^2	R^3	W. Z.	Schmelzp. a	Schmelzp. b	
CH_3	C_6H_5	H		224°	224°	22
CH_3	Cyclohexenyl	CH_3	Evipan	145°	145°	22
C_2H_5	C_2H_5	H	Veronal	191°	191°	23
C_2H_5	$CH_2=CH—CH_2$	H		159°	159,4°	22
C_2H_5	$CH_3 . CH_2CH_2CH_2$	H		128°	128°	24
C_2H_5	C_6H_5	H	Luminal	174°	174,9°	22
C_2H_5	C_6H_5	CH_3	Prominal	173°	173,2°	22
C_2H_5	Cyclohexenyl	H	Phanodorm	174°	176,4°	22
$CH_3CH_2CH_2$	$CH_3 . CH_2CH_2$	H	Proponal	146°	146,5°	22
$CH_2=CH—CH_2$	$CH_2=CH—CH_2$	H	Dial	171°	171,5°	22
$CH_2=CH—CH_2$	$(CH_3)_2 . CH$	H	Numal	140°	139,5°	22
$CH_2=CH—CH_2$	$CH_3 . CH_2CH_2CH_2$	H		126°	126,1°	22
$CH_2=CH—CH_2$	$(CH_3)_2CH . CH_2CH_2$	H		136°	135,9°	22
$CH_2=CH—CH_2$	C_6H_5	H		155°	154,9°	22
$(CH_3)_2CH$	$CH_2=CBr—CH_2$	H	Noctal	178°	178°	25
$(CH_3) . CH . CH_2 . CH_3$	$CH_2=CBr—CH_2$	H	Pernocton	131°	130-132°	26
C_2H_5	Piperidino	H	Eldoral	215°	215°	27
$(CH_3)_2CH$	H	H		216°	216°	22
C_6H_5	H	H		260°	251°	28

[22] Arch. Pharmaz. *1937* (1) 29.
[23] Fischer, A. *335*, 338 (1904).
[24] Wie Nr. 16.
[25] Schw. P. 111 883 (C. *1925*, I, 255).
[26] Schw. P. 116 752 (C. *1927*, I, 813).
[27] Heyden, E. P. 414 293 (C. *1934*, II, 3987).
[28] Helv. chim. Acta *17*, 1919—29 (1934) (C. *1934*, II, 3945).

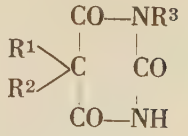
Bestimmung der Löslichkeit von Barbitursäuren in Wasser.

1. Löslichkeit von 5,5-Dialkyl-barbitursäuren und die ihrer Methylderivate in Wasser.

Zur Bestimmung der Wasserlöslichkeit wurden die Barbitursäuren in ausgedämpften Flaschen aus Jenaer Glas mit ausgekochtem destillierten Wasser 24 Stunden bei 20° geschüttelt. Es wurde stets ein Überschuß von Barbitursäure angewandt. Wie die Kontrollversuche ergaben, war die Zeit von 24 Stunden zur Sättigung der Lösung ausreichend. Von der ungelösten Barbitursäure wurde abfiltriert und das Filtrat in einer Platinschale auf dem Wasserbad zur Trockne eingedampft. Dann wurde im Trockenschrank bei 100° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Die Tabelle XXIII gibt eine Übersicht über die Mengen Barbitursäure (ausgedrückt in cg und 1/10 000 Mol), die 1 Ltr. Wasser von 20° zu lösen vermag.

Tabelle XXIII



Natur von:				Mol.	1000 g Wasser von 20° lösen:	
R^1	R^2	R^3	W. Z.	Gew.	cg	1/10000 Mol
CH_3	CH_3	H		156	262	168
CH_3	C_2H_5	H		170	1214	714
CH_3	C_6H_5	H		218	72	33
CH_3	C_6H_9 Cyclohexenyl	CH_3	Evipan	236	30	12,7
C_2H_5	C_2H_5	H	Veronal	184	632	343
C_2H_5	$CH_3 . CH_2CH_2$	H		198	723	365
C_2H_5	$CH_3 . CH_2CH_2$	CH_3		212	173	82
C_2H_5	$(CH_3)_2CH$	H		198	149	75
C_2H_5	$(CH_3)_2CH$	CH_3		212	109	51
C_2H_5	$CH_2=CH—CH_2$	H		196	411	209
C_2H_5	$CH_3 . CH_2CH_2CH_2$	H	Soneryl	212	312	147
C_2H_5	$\begin{matrix}CH_3\\C_2H_5\end{matrix}\!>\!CH . CH_2$	H		226	115	51
C_2H_5	$(CH_3)_2CH . CH_2CH_2$	H		226	65	29
C_2H_5	C_6H_5	H	Luminal	232	91	392
C_2H_5	C_6H_5	CH_3	Prominal	246	16	6,5

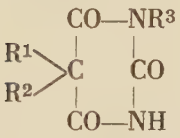
Natur von:				Mol.	1000 g Wasser von 20° lösen:	
R^1	R^2	R^3	W. Z.	Gew.	cg	1/10000 Mol
C_2H_5	C_6H_9 Cyclohexenyl	H	Phanodorm	236	168	71,2
C_2H_5	C_6H_{11} Cyclohexyl	H		238	58,2	24,4
$CH_3 . CH_2CH_2$	$CH_3 . CH_2CH_2$	H	Proponal	212	68	32,1
$CH_3 . CH_2CH_2$	$(CH_3)_2 . CH$	H		212	50	24
$CH_3 . CH_2CH_2$	$CH_3 . CH_2CH_2CH_2$	H		226	83	37
$CH_3 . CH_2CH_2$	$(CH_3)_2 . CH . CH_2$	H		226	128	57
$CH_3 . CH_2CH_2$	$\begin{matrix}CH_3\\C_2H_5\end{matrix}>CH . CH_2$	H		240	40	17
$CH_3 . CH_2CH_2$	$(CH_3)_2CH . CH_2CH_2$	H		240	30	13
$CH_3 . CH_2CH_2$	C_6H_5	H		246	23,9	9,7
$CH_3 . CH_2CH_2$	$C_6H_5CH_2$	H		260	28	11
$CH_2=CH—CH_2$	$CH_2=CH—CH_2$	H	Dial	208	120	57,7
$CH_2=CH—CH_2$	$(CH_3)_2 . CH$	H	Numal	210	351	167
$CH_2=CH—CH_2$	$(CH_3)_2 . CH$	CH_3		224	305	136
$CH_2=CH—CH_2$	$CH_3 . CH_2CH_2CH_2$	H		224	157	70,1
$CH_2=CH—CH_2$	$(CH_3)_2CH . CH_2$	H	Sandoptal	224	241	108
$CH_2=CH—CH_2$	$\begin{matrix}CH_3\\C_2H_5\end{matrix}>CH . CH_2$	H		238	176	77,8
$CH_2=CH—CH_2$	$(CH_3)_2 . CH . CH_2CH_2$	H		238	42	18
$CH_2=CH—CH_2$	C_6H_5	H		244	112	45,9

Natur von:				Mol.	1000 g Wasser von 20° lösen:	
R^1	R^2	R^3	W. Z.	Gew.	cg	1/10000 Mol
$CH_2=CH—CH_2$	$C_6H_5CH_2$	H		258	20	7,8
$(CH_3)_2 . CH$	$\begin{matrix}CH_3\\C_2H_5\end{matrix}\!>\!CH . CH_2$	H		240	18	7,5
$(CH_3)_2 . CH$	$CH_2=CBr—CH_2$	H	Noctal	289	48	17
$(CH_3)CH . CH_2CH_3$	$CH_2=CBr—CH_2$	H	Pernocton	303	114	37,6
C_2H_5	Piperidino	H	Eldoral	239	102	42,7
$C_6H_5(CH_2)_3$	$C_6H_5(CH_2)_3$	H		366	0,9	0,25
$C_6H_5(CH=CH . CH_2)$	$\begin{matrix}CH_3\\C_2H_5\end{matrix}\!>\!CH . CH_2$	H		314	20	6,4
$C_6H_5(CH_2CH_2CH_2)$	$\begin{matrix}CH_3\\C_2H_5\end{matrix}\!>\!CH . CH_2$	H		316	29	9,2

2. *Löslichkeit der 5-Monoalkyl-barbitursäuren in Wasser.*

Wie im allgemeinen Teil erwähnt worden ist, sind die 5-Monoalkyl-barbitursäuren gegen Wasser unbeständig. Dies zeigte sich bei der Bestimmung ihrer Löslichkeit in Wasser. Unter denselben Versuchsbedingungen wie bei den 5,5-Dialkyl-barbitursäuren erhielt ich als Rückstand in der Platinschale nie reine 5-Monoalkyl-barbitursäure. Der Schmelzpunkt der zur Wägung gelangenden Substanz war stets wesentlich anders, als der des Ausgangsmaterials. Ich versuchte daher die Menge der in Lösung gegangenen 5-Monoalkyl-barbitursäuren durch Titration zu ermitteln. Genaue Werte sind auch auf diesem Wege, wie Versuche mit eingewogenen Mengen reiner Barbitursäure zeigten, nicht zu erzielen. So fand ich z. B. von 0,1700 g eingewogener 5-Monoisopropyl-barbitursäure nur 0,1666 g wieder, also 7% zu wenig. Die Tabelle XXIV gibt eine Übersicht über die durch Wägung und die durch Titration gefundenen Werte sowie über die Schmelzpunkte der reinen Barbitursäuren (Schmelzp. b) und die Schmelzpunkte der verunreinigten Barbitursäuren (Schmelzp. a), wie sie beim Eindunsten der wäßrigen Lösungen erhalten wurden.

Tabelle XXIV

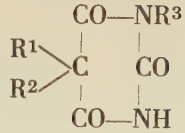


Natur von			Durch Wägung gefundene cg/l	Durch Titration gefundene cg/l	Schmelzp.	
R^1	R^2	R^3			a	b
C_2H_5	H	H	1879	1498	215—216	194
$CH_3 . CH_2CH_2$	H	H	359	278	136—140	208
$(CH_3)_2 . CH$	H	H	613	487	198—200	216
$(CH_3)_2 . CH$	H	CH_3	1002	803	78—82	107—108
$CH_3 . CH_2CH_2CH_2$	H	H	251	217	170—171	214
$CH_3 > CH . CH_2$ C_2H_5	H	H	378	296	138—145	224
$(CH_3)_2 . CH . CH_2CH_2$	H	H	198	153	180—185	240
$CH_2 = CH—CH_2$	H	H	1275	823	110—115	165
C_6H_5	H	H	164	141	248—250	263
$C_6H_5 . CH_2$	H	H	104	92	167—170	208
Cyclohexyl	H	H	91	78	202—206	254—256

Bestimmung der Löslichkeit von 5,5-Dialkyl-barbitursäuren in Olivenöl.

Die Löslichkeit der 5,5-Dialkyl-barbitursäuren in Olivenöl ließ sich nicht analog wie die Löslichkeit in Wasser bestimmen. Daher wurde folgendermaßen verfahren: 0,01 g der verschiedenen Barbitursäuren wurden solange mit steigenden Mengen Olivenöl versetzt, bis völlige Lösung erfolgt war. Vor jedem Zusatz des Öls wurde längere Zeit (ca. 1 Std.) auf der Maschine geschüttelt. Die Tabelle XXV gibt eine Übersicht über die in 1000 g Olivenöl löslichen Mengen 5,5-Dialkyl-barbitursäure, ausgedrückt in cg und 1/10 000 Mol.

Tabelle XXV



Natur von:				Mol. Gew.	1000 g Olivenöl von 20° lösen:	
R^1	R^2	R^3	W. Z.		cg	1/10000 Mol
CH_3	CH_3	H		156	<10	<5
CH_3	C_2H_5	H		170	<10	<5
CH_3	C_6H_5	H		218	<10	<5
CH_3	C_6H_9 Cyclohexenyl	CH_3	Evipan	236	137,2	58,1
C_2H_5	C_2H_5	H	Veronal	184	34,4	18,7
C_2H_5	$CH_3 . CH_2CH_2$	H		198	91,5	46,2
C_2H_5	$CH_3 . CH_2CH_2$	CH_3		212	168,9	79,7
C_2H_5	$(CH_3)_2CH$	H		198	70,8	35,6
C_2H_5	$(CH_3)_2CH$	CH_3		212	109,8	51,9
C_2H_5	$CH_2=CH—CH_2$	H		196	43,9	22,4
C_2H_5	$CH_3 . CH_2CH_2CH_2$	H	Soneryl	212	129,1	60,9
C_2H_5	$\begin{matrix} CH_3 \\ C_2H_5 \end{matrix}\!>\!CH . CH_2$	H		226	91,5	40,5
C_2H_5	$(CH_3)_2CH . CH_2CH_2$	H		226	73,2	32,4
C_2H_5	C_6H_5	H	Luminal	232	56,3	24,3
C_2H_5	C_6H_5	CH_3	Prominal	246	43,0	17,5

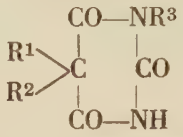
Natur von:				Mol.	1000 g Olivenöl von 20° lösen:	
R^1	R^2	R^3	W. Z.	Gew.	cg	1/10000 Mol
C_2H_5	C_6H_9 Cyclohexenyl	H	Phanodorm	236	109,8	46,5
C_2H_5	C_6H_{11} Cyclohexyl	H		238	66,5	27,9
$CH_3 . CH_2CH_2$	$CH_3 . CH_2CH_2$	H	Proponal	212	37,9	17,9
$CH_3 . CH_2CH_2$	$(CH_3)_2 . CH$	H		212	34,3	16,2
$CH_3 . CH_2CH_2$	$CH_3 . CH_2CH_2CH_2$	H		226	274,4	121,4
$CH_3 . CH_2CH_2$	$(CH_3)_2 . CH . CH_2$	H		226	81,3	36
$CH_3 . CH_2CH_2$	$\begin{matrix}CH_3\\C_2H_5\end{matrix}\!>\!CH . CH_2$	H		240	129,1	53,8
$CH_3 . CH_2CH_2$	$(CH_3)_2CH . CH_2CH_2$	H		240	95,5	39,8
$CH_3 . CH_2CH_2$	C_6H_5	H		246	28,2	11,4
$CH_3 . CH_2CH_2$	$C_6H_5CH_2$	H		260	104,5	40,3
$CH_2=CH—CH_2$	$CH_2=CH—CH_2$	H	Dial	208	44,8	21,5
$CH_2=CH—CH_2$	$(CH_3)_2 . CH$	H	Numal	210	73,2	34,9
$CH_2=CH—CH_2$	$(CH_3)_2 . CH$	CH_3		224	439,1	196
$CH_2=CH—CH_2$	$CH_3 . CH_2CH_2CH_2$	H		224	146,4	65,5
$CH_2=CH—CH_2$	$(CH_3)_2CH . CH_2$	H	Sandoptal	224	43,9	19,6
$CH_2=CH—CH_2$	$\begin{matrix}CH_3\\C_2H_5\end{matrix}\!>\!CH . CH_2$	H		238	129,1	54,3
$CH_2=CH—CH_2$	$(CH_3)_2 . CH . CH_2CH_2$	H		238	95,5	40,1
$CH_2=CH—CH_2$	C_6H_5	H		244	91,5	37,5
$CH_2=CH—CH_2$	$C_6H_5CH_2$	H		258	26,1	10,1

Natur von:				Mol.	1000 g Olivenöl von 20° lösen:	
R^1	R^2	R^3	W. Z.	Gew.	cg	1/10000 Mol
$(CH_3)_2 . CH$	$\begin{matrix}CH_3\\C_2H_5\end{matrix}>CH . CH_2$	H		240	109,8	45,7
$(CH_3)_2 . CH$	$CH_2=CBr—CH_2$	H	Noctal	289	39,2	13,6
$(CH_3)CH . CH_2CH_3$	$CH_2=CBr—CH_2$	H	Pernocton	303	104,5	34,5
C_2H_5	Piperidino	H	Eldoral	239	13,6	5,7
$C_6H_5(CH_2)_3$	$C_6H_5(CH_2)_3$	H		366	22,9	6,2
$C_6H_5(CH=CH . CH_2)$	$\begin{matrix}CH_3\\C_2H_5\end{matrix}>CH . CH_2$	H		314	39,2	12,5
$C_6H_5(CH_2CH_2CH_2)$	$\begin{matrix}CH_3\\C_2H_5\end{matrix}>CH . CH_2$	H		316	22,0	6,9

Löslichkeit von Barbitursäuren in Ölsäureäthylester.

Die Bestimmung der Löslichkeit von Barbitursäuren in Ölsäureäthylester geschah in der gleichen Weise wie die Bestimmung der Löslichkeit in Olivenöl. Die Ergebnisse dieser Messungen enthält Tabelle XXVI.

Tabelle XXVI



R^1	R^2	R^3	1000 g Ölsäureäthylester von 20° lösen: in cg	in 1/10 000 Mol
$CH_2=CH—CH_2$	$CH_2=CH—CH_2$	H	100	48
$CH_2=CH—CH_2$	C_2H_5	H	110	56
$CH_2=CH—CH_2$	$CH_3 . CH_2CH_2CH_2$	H	250	112
C_2H_5	$CH_3 . CH_2CH_2$	H	500	252
C_2H_5	$CH_3 > CH . CH_2$ (C_2H_5)	H	500	199
C_2H_5	Cyclohexenyl	H	166	70
C_2H_5	Cyclohexyl	H	110	46
$CH_3 . CH_2CH_2$	$CH_3 . CH_2CH_2$	H	250	118
C_6H_5	$CH_2=CH—CH_2$	H	500	205
C_6H_5	$CH_3 . CH_2 : CH_2$	H	77	31

Die 5-Monoalkyl-barbitursäuren, sowie solche 5,5-Dialkyl-barbitursäuren, die eine bzw. zwei Methylgruppen tragen, sind nicht nur in Olivenöl, sondern auch in Ölsäureäthylester sehr schwer löslich.

Messung der Azidität der 5,5-Dialkyl-barbitursäuren.

1/2000 Mol 5,5-Dialkyl-barbitursäure wurde in 25 ccm n/100 Natronlauge gelöst und die Lösung mit ausgekochtem, destilliertem Wasser auf 200 ccm verdünnt. Die eine Hälfte der Barbitursäure lag als freie Säure vor und die andere als Natriumsalz. Ich wählte zu meinen Messungen gerade derart gepufferte Lösungen, weil sie, wie ich bei Messungen mit der 5,5-Diäthyl-barbitursäure fand und wie die Zahlen der Tabelle XXVII beweisen, beim Verdünnen mit Wasser auf das doppelte Volumen die kleinsten Abweichungen in den pH-Werten zeigen.

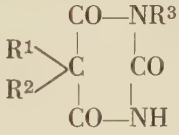
Tabelle XXVII

Azidität von 5,5-Diäthyl-barbitursäure bei Anwesenheit von wechselnden Mengen des Natriumsalzes dieser Säure:

Freie Säure	Natrium-salz	pH der Lösung c = 1/400	pH der Lösung c = 1/800	Differenz
9/10	1/10	6,98	6,75	0,23
8/10	2/10	7,27	7,08	0,19
7/10	3/10	7,53	7,37	0,16
6/10	4/10	7,74	7,54	0,20
5/10	5/10	7,85	7,76	0,09

Die Konzentration c betrug bei den vergleichenden Messungen der verschiedenen Barbitursäuren 1/400 Mol/l. Zur Messung der Azidität benutzte ich ein Ionometer nach Lautenschläger. Ich arbeitete mit der Chinhydron-elektrode, bei einer Temperatur von 18°. Die bei diesen Messungen erzielten Ergebnisse sind in der Tabelle XXVIII zusammengestellt.

Tabelle XXVIII



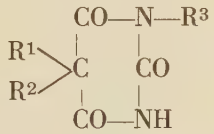
Natur von:				
R^1	R^2	R^3	W. Z.	pH
CH_3	CH_3	H		8,08
CH_3	C_2H_5	H		7,89
CH_3	C_6H_5	H		7,57
CH_3	C_6H_9 Cyclohexenyl	CH_3	Evipan	7,93
C_2H_5	C_2H_5	H	Veronal	7,85
C_2H_5	$CH_3 . CH_2CH_2$	H		7,81
C_2H_5	$CH_3 . CH_2CH_2$	CH_3		8,22
C_2H_5	$(CH_3)_2CH$	H		7,81
C_2H_5	$(CH_3)_2CH$	CH_3		8,27
C_2H_5	$CH_2=CH—CH_2$	H		7,72
C_2H_5	$CH_3 . CH_2CH_2CH_2$	H	Soneryl	7,51
C_2H_5	$\begin{matrix} CH_3 \\ C_2H_5 \end{matrix}\!\!>\!CH . CH_2$	H		7,70
C_2H_5	$(CH_3)_2CH . CH_2CH_2$	H		7,75

Natur von:				
R^1	R^2	R^3	W. Z.	pH
C_2H_5	C_6H_5	H	Luminal	7,44
C_2H_5	C_6H_5	CH_3	Prominal	8,01
C_2H_5	C_6H_9 Cyclohexenyl	H	Phanodorm	7,63
C_2H_5	C_6H_{11} Cyclohexyl	H		7,91
$CH_3 . CH_2CH_2$	$CH_3 . CH_2CH_2$	H	Proponal	7,87
$CH_3 . CH_2CH_2$	$(CH_3)_2 . CH$	H		8,01
$CH_3 . CH_2CH_2$	$CH_3 . CH_2CH_2CH_2$	H		7,90
$CH_3 . CH_2CH_2$	$(CH_3)_2 . CH . CH_2$	H		7,51
$CH_3 . CH_2CH_2$	$\begin{matrix} CH_3 \\ C_2H_5 \end{matrix}\!>\!CH . CH_2$	H		7,59
$CH_3 . CH_2CH_2$	$(CH_3)_2CH . CH_2CH_2$	H		7,61
$CH_3 . CH_2CH_2$	C_6H_5	H		7,43
$CH_3 . CH_2CH_2$	$C_6H_5CH_2$	H		7,85
$CH_2=CH—CH_2$	$CH_2=CH—CH_2$	H	Dial	7,56
$CH_2=CH—CH_2$	$(CH_3)_2 . CH$	H	Numal	7,98
$CH_2=CH—CH_2$	$(CH_3)_2 . CH$	CH_3		8,14
$CH_2=CH—CH_2$	$CH_3 . CH_2CH_2CH_2$	H		7,60
$CH_2=CH—CH_2$	$(CH_3)_2CH . CH_2$	H	Sandoptal	7,65
$CH_2=CH—CH_2$	$\begin{matrix} CH_3 \\ C_2H_5 \end{matrix}\!>\!CH . CH_2$	H		7,68
$CH_2=CH—CH_2$	$(CH_3)_2 . CH . CH_2CH_2$	H		7,67
$CH_2=CH—CH_2$	C_6H_5	H		7,31
$CH_2=CH—CH_2$	$C_6H_5CH_2$	H		7,78
$(CH_3)_2 . CH$	$\begin{matrix} CH_3 \\ C_2H_5 \end{matrix}\!>\!CH . CH_2$	H		8,02
$(CH_3)_2 . CH$	$CH_2=CBr—CH_2$	H	Noctal	7,69
$(CH_3)CH . CH_2CH_3$	$CH_2=CBr—CH_2$	H	Pernocton	7,56
C_2H_5	Piperidino	H	Eldoral	7,79

Messung der Azidität der 5-Monoalkyl-barbitursäuren.

Die wäßrigen Lösungen von 5-Monoalkyl-barbitursäuren verändern sich, wie im allgemeinen Teil erwähnt worden ist, bereits beim Erwärmen. Noch viel weniger beständig sind die wäßrigen Lösungen ihrer Natriumsalze. Es konnte daher die Messung der Azidität der 5-Monoalkyl-barbitursäuren nicht wie bei den 5,5-Dialkyl-barbitursäuren vorgenommen werden. Es zeigte sich, daß die wäßrigen Lösungen, in denen die 5-Monoalkyl-barbitursäuren zur Hälfte als Natriumsalz, zur Hälfte als freie Säuren vorlagen, während der Messungen basischer wurden. Dagegen ließ sich die Azidität der 5-Monoalkyl-barbitursäuren gut bestimmen, wenn man sie in kaltem Wasser löste und diese Lösungen zu den Messungen benutzte. Ich arbeitete mit Lösungen, die 1/2000 Mol Barbitursäure in 100 ccm ausgekochtem destilliertem Wasser enthielten, das entspricht einer Konzentration von 1/200 Mol/l. Die Messungen mußten im Gegensatz zu den Messungen bei den 5,5-Dialkyl-barbitursäuren mit der Wasserstoffelektrode ausgeführt werden, da Chinhydron, wie ich fand, mit den 5-Monoalkyl-barbitursäuren gefärbte Verbindungen eingeht. Die Ergebnisse der Messungen von Tabelle XXIX beziehen sich auf eine Temperatur von 18°.

Tabelle XXIX



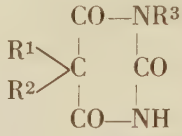
Natur der Reste:			
R^1	R^2	R^3	pH
C_2H_5	H	H	3,16
$CH_3 . CH_2 . CH_2$	H	H	3,05
$(CH_3)_2 . CH$	H	H	3,69
$(CH_3)_2 . CH$	H	CH_3	3,83
$CH_3 . CH_2 . CH_2 . CH_2$	H	H	3,08
$\begin{matrix} CH_3 \\ C_2H_5 \end{matrix}\!\!>\!CH . CH_2$	H	H	2,90
$(CH_3)_2 . CH . CH_2CH_2$	H	H	2,96
$CH_2 = CH—CH_2$	H	H	2,85
C_6H_5	H	H	2,51
$C_6H_5 . CH_2$	H	H	2,78
Cyclohexyl	H	H	3,41

Ausschüttelung der wäßrigen Lösungen von barbitursauren Salzen mit Äther.

2/1000 Mol der 5,5-Dialkyl-barbitursäuren wurden in 20 ccm n/10 Natronlauge gelöst. Diese Lösungen wurden nach dem Verdünnen mit 280 ccm Wasser

1 Stunde mit 100 ccm neutralem Äther geschüttelt. Die ätherische Lösung wurde abgetrennt, mit Natriumsulfat getrocknet, eingedunstet und der Rückstand gewogen. Einstündiges Schütteln genügte, um die Einstellung des Gleichgewichts zwischen der wäßrigen und der ätherischen Lösung zu erreichen. Denn bei einem Versuch, den ich 12 Stunden schütteln ließ, fand ich ebensoviel Barbitursäure wie bei dem analogen Versuch, der nur 1 Std. geschüttelt hatte. Die Tabelle XXX gibt an, wieviel % Barbitursäure aus der n/150 Natriumsalzlösung in den Äther übergegangen waren.

Tabelle XXX



Natur von:				Vom Äther aufgenommene Barbiturs. in %
R^1	R^2	R^3		
CH_3	CH_3	H		1,5
CH_3	C_2H_5	H		23,4
CH_3	C_6H_5	H		7,0
CH_3	C_6H_9 Cyclohexenyl	CH_3	Evipan	15,0
C_2H_5	C_2H_5	H	Veronal	3,5
C_2H_5	$CH_3 . CH_2CH_2$	H		10,3
C_2H_5	$CH_3 . CH_2CH_2$	CH_3		16,7
C_2H_5	$(CH_3)_2CH$	H		10,1
C_2H_5	$(CH_3)_2CH$	CH_3		15,9
C_2H_5	$CH_2=CH—CH_2$	H		5,8
C_2H_5	$CH_3 . CH_2CH_2CH_2$	H	Soneryl	10,4
C_2H_5	$\begin{matrix}CH_3\\C_2H_5\end{matrix}\!>\!CH . CH_2$	H		11,3
C_2H_5	$(CH_3)_2CH . CH_2CH_2$	H		11,9
C_2H_5	C_6H_5	H	Luminal	6,9
C_2H_5	C_6H_5	CH_3	Prominal	10,5
C_2H_5	C_6H_9 Cyclohexenyl	H	Phanodorm	7,41
C_2H_5	C_6H_{11} Cyclohexyl	H		2,12
$CH_3 . CH_2CH_2$	$CH_3 . CH_2CH_2$	H	Proponal	7,0
$CH_3 . CH_2CH_2$	$(CH_3)_2 . CH$	H		9,3
$CH_3 . CH_2CH_2$	$CH_3 . CH_2CH_2CH_2$	H		14,0

Natur von:				Vom Äther aufgenommene Barbiturs. in %
R^1	R^2	R^3		
$CH_3 . CH_2CH_2$	$(CH_3)_2 . CH . CH_2$	H		12,8
$CH_3 . CH_2CH_2$	$\begin{matrix}CH_3\\C_2H_5\end{matrix}>CH . CH_2$	H		16,7
$CH_3 . CH_2CH_2$	$(CH_3)_2CH . CH_2CH_2$	H		17,4
$CH_3 . CH_2CH_2$	C_6H_5	H		12,2
$CH_3 . CH_2CH_2$	$C_6H_5CH_2$	H		19,8
$CH_2=CH—CH_2$	$CH_2=CH—CH_2$	H	Dial	7,64
$CH_2=CH—CH_2$	$(CH_3)_2 . CH$	H	Numal	11,9
$CH_2=CH—CH_2$	$(CH_3)_2 . CH$	CH_3		13,3
$CH_2=CH—CH_2$	$CH_3 . CH_2CH_2CH_2$	H		14,0
$CH_2=CH—CH_2$	$(CH_3)_2CH . CH_2$	H	Sandoptal	12,3
$CH_2=CH—CH_2$	$\begin{matrix}CH_3\\C_2H_5\end{matrix}>CH . CH_2$	H		13,1
$CH_2=CH—CH_2$	$(CH_3)_2 . CH . CH_2CH_2$	H		14,6
$CH_2=CH—CH_2$	C_6H_5	H		11,2
$CH_2=CH—CH_2$	$C_6H_5CH_2$	H		15,4
$(CH_3)_2 . CH$	$\begin{matrix}CH_3\\C_2H_5\end{matrix}>CH . CH_2$	H		18,1
$(CH_3)_2 . CH$	$CH_2=CBr—CH_2$	H	Noctal	9,6
$(CH_3)CH . CH_2CH_3$	$CH_2=CBr—CH_2$	H	Pernocton	14,9
C_2H_5	Piperidino	H	Eldoral	3,4
$C_6H_5(CH_2)_3$	$C_6H_5(CH_2)_3$	H		60,7
$C_6H_5(CH=CH . CH_2)$	$\begin{matrix}CH_3\\C_2H_5\end{matrix}>CH . CH_2$	H		34,9
$C_6H_5(CH_2CH_2CH_2)$	$\begin{matrix}CH_3\\C_2H_5\end{matrix}>CH . CH_2$	H		41,7

Mechanismus der Hydrolyse von Barbitursäuren unter schwach alkalischen Versuchsbedingungen.

Der Gang der Hydrolyse einer 5,5-Dialkyl-barbitursäure konnte bei der 5,5-Dimethyl-barbitursäure genau verfolgt werden: 3 g 5,5-Dimethyl-barbitursäure wurden in 25 ccm wäßrigem Ammoniak (10%ig) gelöst und im Bombenrohr 10 Minuten auf 100° erhitzt. Beim Erkalten schied sich kein Azetylharnstoff aus, wie es sonst bei der Hydrolyse von 5,5-Dialkyl-barbitursäuren der Fall war. Falls sich Dimethyl-azetylharnstoff gebildet hatte, mußte er also in der wäßrigen ammoniakalischen Lösung vorliegen. Diese wurde ausgeäthert. Dabei erhielt ich 0,2 g einer Substanz, die bei 169° schmolz. In ihr liegt reiner Dimethyl-azetylharnstoff vor.

5,320 mg Sbst.: 0,970 ccm N (20°, 772 mm)

$C_5H_{10}O_2N_2$ (130) Ber.: N 21,53

Gef.: N 21,40

Die ausgeätherte wäßrig ammoniakalische Lösung wurde angesäuert, um eventuell unveränderte 5,5-Dimethyl-barbitursäure wiederzugewinnen. Da sich keine Barbitursäure ausschied, ätherte ich die saure Lösung aus. Ich erhielt 1,5 g Substanz, die bei 108° unter Gasentwicklung schmolz. Die Substanz wurde oberhalb 108° wieder fest und schmolz erneut von 155—160°. 0,5 g dieser Substanz wurde im Ölbad im Vakuum 15 Minuten lang auf 150–155° erhitzt. Nach dem Schmelzen und der Abspaltung eines Gases sublimierte ca. die Hälfte an die aus dem Ölbad herausragenden kalten Wände des Kolbens. Dieses Sublimat hatte denselben Schmelzpunkt (Schmp. 169°) wie der aus der ammoniakalischen wäßrigen Lösung gewonnene Stoff. Mischschmelzp. 169°. Auf Grund dieser Beobachtung nahm ich an, daß in der durch Ausäthern der sauren Lösung gewonnenen Substanz ein Gemisch der 5,5-Dimethyl-malonsäure und ihres Mono-ureids vorlag. Es gelang mir nun, das vermutete Ureid dadurch rein zu erhalten, daß ich die Dimethyl-malonsäure durch Auskochen mit Äther entfernte. Das reine Ureid schmolz bei 128—129° unter Abspaltung von Kohlendioxyd. Oberhalb 129° wurde die Substanz wieder fest und schmolz erneut bei 169°: das ist aber der Schmelzpunkt des Dimethyl-azetylharnstoffs. Es hatte sich also aus dem reinen Mono-ureid der Dimethyl-malonsäure durch Decarboxylierung sofort reiner Dimethyl-azetylharnstoff gebildet.

Stickstoffbestimmung vom Mono-ureid der Dimethyl-malonsäure:

4,528 mg Sbst.: 0,632 cm N (22°, 767 mm)

$C_6H_{10}O_4N_2$ (174) Ber.: N 16,09

Gef.: N 16,16

Darstellung des Diäthyl-azetylharnstoffs durch Decarboxylierung des Ureides der Diäthyl-malonsäure.

2,02 g Ureid der Diäthyl-malonsäure, hergestellt nach den Angaben von Fischer[29], wurden in 25 ccm wäßrigem (2%ig) Ammoniak gelöst und im Einschmelzrohr 3½ Stunden auf 100° erhitzt. Dabei wurde das Einschmelzrohr so weit in kochendes Wasser getaucht, daß die Reaktionsflüssigkeit gerade bedeckt war. Im oberen Teil des Reaktionsgefäßes kristallisierte während des Erhitzens Ammoniumkarbonat aus, ein Beweis dafür, daß Kohlendioxyd abgespalten worden war. Der in der wäßrig ammoniakalischen Lösung gebildete Diäthyl-azetylharnstoff schied sich zum Teil schon in der Hitze in Form von Nadeln aus. Nach dem Erkalten wurde abfiltriert, der Diäthyl-azetylharnstoff mit Wasser gewaschen und im Vakuum bei 100° getrocknet. Ich erhielt 0,67 g Diäthyl-azetylharnstoff vom Schmelzp. 207–208°, d. s. 42,4% d. Th. Durch Ansäuern der wäßrig ammoniakalischen Lösung erhielt ich 0,75 g Ausgangsmaterial zurück: d. s. 37,1%. Mithin beträgt die Ausbeute an Diäthyl-azetylharnstoff, berechnet auf angegriffenes Ureid der Diäthyl-malonsäure, 67,4% d. Th.

[29] Fischer, A. *335*, 362 (1904).

Präparative Darstellung von Azetylharnstoffen aus 5,5-Dialkyl-barbitursäuren.

I. *Darstellung des optisch aktiven Äthyl-(2'-methylbutyl)-azetylharnstoffs durch Hydrolyse der 5-Äthyl-5-(2'-methylbutyl)-barbitursäure mit n-Kalilauge.*

4,5 g optisch aktive 5-Äthyl-5-(2'-methylbutyl)-barbitursäure wurden in 40 ccm n/2 Kalilauge gelöst. Diese Lösung wurde 20 Stunden lang im Ölbad auf 115° erhitzt. Der gebildete Äthyl-(2'-methylbutyl)-azetylharnstoff schied sich zum Teil schon in der Hitze aus. Beim Absaugen der erkalteten Lösung wurde er mit Wasser gewaschen und im Vakuum bei 80° getrocknet. Der Schmelzpunkt lag bei 97°.

Aus dem alkalischen Filtrat dieses Harnstoffderivates fielen beim Ansäuern 0,81 g saure Produkte aus vom Schmelzp. 110—111°. Das Ausgangsmaterial schmolz bei 134—136°. Wahrscheinlich ist die Ausfällung ein Gemisch der 5-Äthyl-5-(2'-methylbutyl)-barbitursäure mit dem Mono-ureid der Äthyl-(2'-methylbutyl)-malonsäure. Da die Ausbeute an Äthyl-(2-methylbutyl)-azetylharnstoff nur 37% d. Th. betrug, wiederholte ich den Versuch unter Zusatz von 40 ccm Toluol. Dadurch sollte die Hydrolyse des Äthyl-5-(2'-methylbutyl)-azetylharnstoffs zurückgedrängt werden. Durch diese Maßnahme stieg die Ausbeute auf 47% d. Th. Noch besser als mit Hilfe von Kalilauge läßt sich, wie ich fand und wie ich im folgenden zeige, die partielle Hydrolyse mit Hilfe von wäßrigem Ammoniak durchführen, wenn man bei Anwesenheit von Toluol arbeitet.

II. *Darstellung des optisch aktiven Äthyl-(2'-methylbutyl)-azetylharnstoffs durch Hydrolyse der 5-Äthyl-5-(2-methylbutyl)-barbitursäure mit wäßrigem Ammoniak.*

In Anlehnung an das Patent von Hoffmann-La Roche[30] (Darstellung von Azetylharnstoffen durch Hydrolyse von Dialkyl- oder Aryl-alkyl-barbitursäuren in schwach alkalischer Lösung) löste ich 4,5 g optisch aktive 5-Äthyl-5-(2'-methylbutyl)-barbitursäure in 50 ccm wäßrigem Ammoniak (5%ig). Diese Lösung erhitzte ich im offenen Gefäß am Rückflußkühler bei einer Temperatur von 100° während 24 Stunden. Der in der Kälte ausgefallene optisch aktive Äthyl-(2'-methylbutyl)-azetylharnstoff wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum bei 100° getrocknet. Ich erhielt eine Ausbeute von 2 g optisch aktivem Äthyl-(2'-methylbutyl)-azetylharnstoff, d. s. 45% d. Th. 20% Barbitursäure wurden durch Ansäuern der wäßrigen ammoniakalischen Lösung wiedergewonnen, während 35% weiterverseift wurden.

III. *Darstellung des optisch aktiven Äthyl-(2'-methylbutyl)-azetylharnstoffs durch Hydrolyse der 5-Äthyl-5-(2-methylbutyl)-barbitursäure mit wäßrig. Ammoniak unter Zusatz von Toluol.*

Um die zu weitgehende Hydrolyse zu vermeiden, gab ich bei einem zweiten Versuch zu der wäßrigen ammoniakalischen Lösung der Barbitursäure 25 ccm Toluol. Zur Abkürzung der Reaktionsdauer nahm ich die Umsetzung nicht bei 100°, sondern bei 120° unter Verwendung eines Einschmelzrohres vor. Beim Erhitzen sorgte ich dafür, daß nur die Reaktionsmasse in das Ölbad eintauchte.

[30] Schw. P. 119 642; C. *1927*, II, 865.

Beim Abkühlen kristallisierte ein Teil des Äthyl-(2'-methylbutyl)-azetylharnstoffs aus. Er wurde durch Zugabe von Äther in Lösung gebracht und die ätherisch-toluolische Lösung so lange mit Natronlauge gewaschen, bis eine Probe der alkalischen Ausschüttelung beim Ansäuern mit Salzsäure sich nicht mehr trübte. Nunmehr wurde die ätherisch-toluolische Lösung mit Wasser gewaschen und unter vermindertem Druck eingedunstet. Um die letzten Spuren Toluol zu entfernen, versetzte ich den Rückstand mit Wasser und destillierte dieses im Vakuum ab. Ich erhielt sofort reinen Äthyl-(2'-methylbutyl)-azetylharnstoff vom Schmelzpunkt 97°. Die Ausbeute betrug 75% der Theorie. An unveränderter Barbitursäure erhielt ich beim Ansäuern der alkalischen Waschwässer 9%. Sie war schwach verunreinigt, denn sie schmolz bei 129—131° statt bei 134—136°.

Verbrennung des Äthyl-(2'-methylbutyl)-azetylharnstoffs:

0,2034 g Sbst.: 0,4484 g CO_2; 0,1822 g H_2O
4,28 mg Sbst.: 0,516 ccm N (18°, 762 mm)
$C_{10}H_{20}O_2N_2$ (200). Ber.: C 60,00; H 10,00; N 14,00
Gef.: C 60,12; H 10,03; N 14,07

Bei den nachstehenden Versuchen erfolgte die Aufarbeitung stets so, wie sie bei der Hydrolyse der optisch aktiven 5-Äthyl-5-(2-methylbutyl)-barbitursäure beschrieben worden ist. Es wurden daher bei diesen Versuchen nur die Mengenverhältnisse, die Art und Dauer des Erhitzens, die Ausbeuten und die Eigenschaften der einzelnen Dialkyl-azetylharnstoffe angegeben.

Diäthyl-azetylharnstoff.

$$\begin{matrix} C_2H_5 \\ C_2H_5 \end{matrix}\!\!>\!CH \,.\, CO - NHCO \,.\, NH_2$$

18,4 g 5,5-Diäthyl-barbitursäure wurden in 250 ccm wäßrigem Ammoniak (5%ig) gelöst und die Lösung nach Zugabe von 100 ccm Toluol im Einschmelzrohr 4 Stunden auf 120° erhitzt. Die Ausbeute an Diäthyl-azetylharnstoff betrug 76% d. Th. Der Schmelzpunkt (207,5°) stimmte mit dem von Fischer[31] angegebenen überein. 4% Barbitursäure wurden zurückgewonnen.

Äthyl-allyl-azetylharnstoff.

$$CH_2 = CH \,.\, CH_2 \!\!>\!\!\begin{matrix} C_2H_5 \\ \\ \end{matrix}\!\!CH \,.\, CO - NHCO \,.\, NH_2$$

3,92 g 5-Äthyl-5-allyl-barbitursäure wurden in 50 ccm wäßrigem Ammoniak (5%ig) gelöst. Die Lösung wurde nach Zugabe von 25 ccm Toluol im Einschmelzrohr 3 Stunden auf 120° erhitzt. 5% Barbitursäure wurden zurückgewonnen. Die Ausbeute an Äthyl-allyl-azetylharnstoff betrug 75% d. Th. Der Schmelzpunkt des Rohproduktes stieg nach dem Umkristallisieren aus verdünntem Methanol von 194° auf 195°.

3,242 mg Sbst.: 0,463 ccm N (22°, 771 mm)
$C_8H_{14}O_2N_2$ (170). Ber.: N 16,47
Gef.: N 16,61

[31] Fischer, A. *335*, 365 (1904).

Äthyl-n-butyl-azetylharnstoff.

$$\begin{matrix} & C_6H_5 \\ CH_3 . CH_2 . CH_2 . CH_2 & \end{matrix} > CH . CO — NHCO . NH_2$$

21,2 g 5-Äthyl-n-butyl-barbitursäure wurden in 250 ccm wäßrigem Ammoniak (5%ig) gelöst und die Lösung nach Zugabe von 100 ccm Toluol im Einschmelzrohr 17 Stunden auf 130° erhitzt. Die Ausbeute an Äthyl-n-butyl-azetylharnstoff betrug 76% d. Th. Der Schmelzp. von 157° stieg nach dem Umkristallisieren aus verdünntem Methanol auf 159° und stimmte mit dem von Sommaire[32] angegebenen überein. 3% Barbitursäure wurden zurückgewonnen.

Phenyl-äthyl-azetylharnstoff.

$$\begin{matrix} C_6H_5 \\ C_2H_5 & \end{matrix} > CH . CO — NHCO . NH_2$$

4,64 g 5-Phenyl-5-äthyl-barbitursäure wurde gelöst in 50 ccm wäßrigem Ammoniak (5%ig). Nach Zugabe von 25 ccm Toluol wurde das Reaktionsgemisch im Bombenrohr 7 Stunden auf 120° erhitzt. Ausbeute an Phenyl-äthyl-azetylharnstoff 75% d. Th. Der Schmelzp. von 146—147° stimmte mit dem von der Firma Hoffmann-La Roche[33] angegebenen überein. 4% Barbitursäure wurden zurückgewonnen.

Diallyl-azetylharnstoff.

$$(CH_2 = CH . CH_2)_2 — CH . CO — NHCO . NH_2$$

Eine Lösung von 4,16 g 5,5-Diallyl-barbitursäure in 50 ccm wäßrigem Ammoniak (5%ig) wurde nach Zugabe von 25 ccm Toluol 2 Stunden im Einschmelzrohr auf 125° erhitzt. Der Schmelzpunkt des Diallyl-azetylharnstoffs stieg durch Umkristallisieren aus verdünntem Methanol von 156° auf 157°. Die Firma Hoffmann-La Roche[33] gibt den gleichen Schmelzpunkt an. Die Ausbeute betrug 74% d. Th. Es wurde keine unveränderte Barbitursäure zurückgewonnen.

Allyl-n-butyl-azetylharnstoff.

$$\begin{matrix} CH_2 = CH . CH_2 \\ CH_3 . CH_2 . CH_2 . CH_2 & \end{matrix} > CH . CO — NHCO . NH_2$$

22,4 g 5-Allyl-5-n-butyl-barbitursäure wurden in 250 ccm wäßrigem Ammoniak (5%ig) gelöst. Diese Lösung wurde nach Zugabe von 100 ccm Toluol im Einschmelzrohr 4 Stunden auf 120° erhitzt. Barbitursäure wurde nicht zurückgewonnen. Es wurde Allyl-n-butyl-azetylharnstoff (Schmp. 114—116°) in einer Ausbeute von 77% d. Th. erhalten. Der Schmelzpunkt stieg durch Umkristallisieren aus verdünntem Methanol auf 116,5°.

4,022 mg Sbst.: 0,488 ccm N (22°, 771 mm)
$C_{10}H_{18}O_2N_2$ (198). Ber.: N 14,14
Gef.: N 14,12

Methyl-cyclohexenyl-N-methyl-azetylharnstoff.

$$\begin{matrix} CH_3 \\ C_6H_9 & \end{matrix} > CH . CO — NHCO . NH_2$$

[32] Bull. Soc. Chim. de France 33, 183—88 (C. *1923*, I, 1123).
[33] C. *1927*, II, 865.

Eine Lösung von 2,36 g 5-Methyl-5-cyclohexenyl-N-methyl-barbitursäure in 25 ccm wäßrigem Ammoniak (5%ig) wurde nach Zugabe von 20 ccm Toluol im Einschmelzrohr 20 Stunden auf 120° erhitzt. Bei der Aufarbeitung konnten 1,68 g Methyl-cyclohexenyl-N-methyl-azetylharnstoff erhalten werden, d. s. 80% d. Th. Der Schmelzpunkt, der bei 110—112° lag, stieg durch Umkristallisieren aus verdünntem Methanol auf 115—116°. Es wurde keine Barbitursäure zurückgewonnen.

Äthyl-(3'-methylbutyl)-azetylharnstoff.

$$(CH_3)_2CH\,.\,CH_2CH_2 > \overset{C_2H_5}{CH}\,.\,CO-NHCO\,.\,NHCH_3$$

Zu einer Lösung von 22,6 g 5-Äthyl-(3'-methylbutyl)-barbitursäure in 250 ccm wäßrigem Ammoniak (5%ig) gab ich 100 ccm Toluol und erhitzte das Gemisch im Einschmelzrohr 4 Stunden auf 120°. 11% Barbitursäure wurden zurückgewonnen. Die Ausbeute an Äthyl-(3'-methylbutyl)-azetylharnstoff betrug 57%. Sein Schmelzpunkt lag bei 126—127°. Er stieg durch Umkristallisieren aus verdünntem Methanol auf 128°.

0,1998 g Sbst.: 0,4292 g CO_2, 0,1763 g H_2O
4,014 mg Sbst.: 0,484 ccm N (18°, 762 mm)
$C_{10}H_{20}O_2N_2$ (200). Ber.: C 60,00; H 10,00; N 14,00
Gef.: C 59,95; H 10,11; N 14,08

Optisch aktiver Allyl-(2'-methylbutyl)-azetylharnstoff.

$$\begin{matrix} CH_2=CH\,.\,CH_2 \\ CH_3 \\ C_2H_5 \end{matrix} > CH\,.\,CH_2 > CH\,.\,CO-NH\,.\,CO\,.\,NH_2$$

Eine Lösung von 23,8 g optisch aktiver 5-Allyl-5-(2'-methylbutyl)-barbitursäure in 250 ccm wäßrigem Ammoniak (5%ig) wurde nach Zugabe von 100 ccm Toluol im Einschmelzrohr 8 Stunden auf 120° erhitzt. Es wurde keine Barbitursäure zurückgewonnen. Die Ausbeute an optisch aktivem Allyl-(2'-methylbutyl)-azetylharnstoff betrug 80% d. Th. Er schmolz bei 80° und nach dem Umkristallisieren aus verdünntem Methanol bei 82°.

0,2104 g Sbst.: 0,4823 g CO_2, 0,1735 g H_2O
4,182 mg Sbst.: 0,478 ccm N (18°, 762 mm)
$C_{11}H_{26}O_2N_2$ (212). Ber.: C 62,26; H 9,43; N 13,21
Gef.: C 62,52; H 9,23; N 13,35

Allyl-(3-methylbutyl)-azetylharnstoff.

$$(CH_3)_2\,.\,CH\,.\,CH_2\,.\,CH_2 > \overset{CH_2=CH\,.\,CH_2}{CH}\,.\,CO-NH\,.\,CO\,.\,NH_2$$

Eine Lösung von 47,6 g 5-Allyl-5-(3'-methylbutyl)-barbitursäure in 500 ccm wäßrigem Ammoniak (5%ig) wurde nach Zugabe von 200 ccm Toluol 7 Stunden im Einschmelzrohr auf 120° erhitzt. 3% Barbitursäure wurden zurückgewonnen. Die Ausbeute an Azetylharnstoff betrug 75% d. Th. Der Azetyl-

harnstoff war sofort rein. Sein Schmelzpunkt lag bei 113—114°; er änderte sich nicht durch Umkristallisieren aus verdünntem Methanol.

0,2028 g Sbst.: 0,4609 g CO_2, 0,1642 g H_2O
5,026 mg Sbst.: 0,565 ccm N (18°, 762 mm)
$C_{11}H_{20}O_2N_2$ (212). Ber.: C 62,26; H 9,43; N 13,21
Gef.: C 61,98; H 9,06; N 13,12

Isopropyl-β-bromallyl-azetylharnstoff.

$$\begin{matrix}(CH_3)_2 . CH \\ CH_2 = CBr . CH_2\end{matrix}\!\!>\!CH . CO - NH . CO . NH_2$$

2,89 g 5-Isopropyl-5-β-bromallyl-barbitursäure wurden in 25 ccm wäßrigem Ammoniak (10%ig) gelöst. Nach Zusatz von 20 ccm Toluol wurde die Lösung im Einschmelzrohr 25 Stunden auf 120° erhitzt. Die Ausbeute an Azetylharnstoff betrug bei diesem Versuch nur 10%. 1 g Barbitursäure (= 34% d. Th.) wurden zurückgewonnen.

3,622 mg Sbst.: 0,514 ccm N (21°, 773 mm)
0,1236 g Sbst.: 0,0883 g AgBr
$C_9H_{15}O_2N_2Br$ (263). Ber.: N 16,47; Br 30,30
Gef.: N 16,61; Br 30,41

Über die Einwirkung von Wasser auf 5-(3'-Methylbutyl)-barbitursäure ohne Zusatz von OH-Ionen.

Dieser Versuch soll zeigen, daß die vorliegende Monoalkyl-barbitursäure schon durch heißes Wasser verändert wird. Ähnliche Beobachtungen machte ich bei allen Monoalkyl-barbitursäuren.

10 g 5-(3'-Methylbutyl)-barbitursäure vom Schmelzp. 240° wurden mit 1000 ccm Wasser versetzt und die Lösung 30 Stunden auf 100° am Rückflußkühler erhitzt. Darauf wurde auf 0° abgekühlt und die ausgeschiedene Barbitursäure abfiltriert. Ich erhielt 8,8 g Barbitursäure vom Schmelzp. 240° zurück; der Verlust betrug also 1,2 g. Die Mutterlauge wurde im Vakuum bis auf 150 ccm eingeengt. Die dabei ausgefallene Substanz (0,3 g) hatte einen Schmelzp. von 214—225°. Die Schmelze sah braun aus. Auf ca. 50 ccm eingeengt fielen weitere 0,1 g Substanz vom Schmelzp. 210—217° aus. Nun wurde bis zur Trockne eingeengt. Der Rückstand sah rötlich aus und schmolz bei 140° unter starkem Aufbrausen. Zur Reinigung wurde er mit Äther ausgekocht. Nach dem Verdunsten des Äthers verblieb eine weiße Substanz vom Schmelzp. 160°. Die in Äther ungelöste Substanz decarboxylierte schon von 130° ab, hauptsächlich aber bei 140°. Sie nahm dabei eine dunkelrote Farbe an. Oberhalb von 165°, als die Decarboxylierung aufgehört hatte, wurde die Farbe weiß-gelb. Diese Substanz wurde wieder fest und schmolz erneut bei 180—185°.

Über die Natur der Produkte, die sich bei der Einwirkung von Wasser auf die Barbitursäure gebildet haben, kann ich auf Grund meiner Versuche nichts Bestimmtes aussagen.

Messung der Hydrolysengeschwindigkeit von Alkylderivaten der Barbitursäuren.

Wegen der sehr verschieden großen Neigung der Barbitursäuren, sich mit Wasser umzusetzen, mußte die Messung ihrer Hydrolysengeschwindigkeit in 4 Gruppen erfolgen. Ich beschreibe im nachstehenden die bei den einzelnen Gruppen innegehaltenen Versuchsbedingungen. Die Aufarbeitung war in allen Gruppen gleich; sie wird daher nur in der ersten Gruppe beschrieben.

Gruppe I: 1/100 Mol 5,5-Dialkyl-barbitursäure wurde in 25 ccm wäßrigem Ammoniak (1,5%ig) gelöst und in gleich großen Einschmelzrohren bei einer Temperatur von 100° $3^1/_2$ Stunden lang erhitzt. Die Rohre wurden so weit in kochendes Wasser getaucht, daß die Reaktionsmasse vollkommen von Wasser bedeckt war. Nach dem Erkalten wurde der Dialkyl-azetylharnstoff durch Zugabe von Äther in Lösung gebracht und die ätherische Lösung so lange mit Natronlauge ausgeschüttelt, bis eine Probe der alkalischen Ausschüttelung beim Ansäuern mit Salzsäure sich nicht mehr trübte. Dann wurde die ätherische Lösung mit Wasser gewaschen, eingedunstet und der gewonnene Dialkyl-azetylharnstoff nach dem Trocknen im Vakuum gewogen. Um die unveränderte Barbitursäure zurückzugewinnen, wurden die alkalischen Waschwässer angesäuert, die ausgefallene Barbitursäure abfiltriert, mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen im Vakuum ebenfalls gewogen.

Die nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht über die unter gleichen Versuchsbedingungen gewonnenen Dialkyl-azetylharnstoffe. In dieser Tabelle ist unter Schmelzp. a der von mir gefundene Schmelzpunkt angegeben und unter Schmelzp. b der Schmelzpunkt des reinen Dialkyl-azetylharnstoffs. Weiter sind in der Tabelle enthalten die Menge der zurückgewonnenen Barbitursäure und ihre Schmelzpunkte.

Es bedeutet: Schmelzp. Z den Schmelzpunkt der zurückgewonnenen, meist nur wenig verunreinigten Barbitursäure; Schmelzp. r: den Schmelzpunkt der reinen Barbitursäuren. In der vorletzten Spalte der Tabelle ist unter V die Menge Barbitursäure in % angegeben, die durch zu weit gegangene Hydrolyse zerstört worden ist. Die Zahlen der letzten Spalte bedeuten die relativen Verseifungsgeschwindigkeiten, bezogen auf 5,5-Diäthyl-barbitursäure (Veronal = 100).

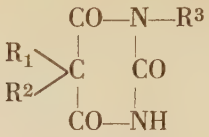
Gruppe II: In der bei der I. Gruppe beschriebenen Art und Weise wurde je 1/100 Mol Barbitursäure in 25 ccm wäßrigem Ammoniak (2%ig) gelöst und die Lösung im Einschmelzrohr 15 Stunden auf 100° erhitzt.

Die Ergebnisse der Messungen sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Gruppe III: Es wurden folgende Mengenverhältnisse eingehalten. 1/100 Mol Barbitursäure und 25 ccm wäßriges Ammoniak (1,5%). Die im Einschmelzrohr befindlichen Lösungen wurden 52,5 Minuten auf 100° erhitzt. Die nachfolgende Tabelle gibt Aufschluß über die Ergebnisse bei den Messungen.

Gruppe IV: 1/100 Mol Barbitursäure wurden in 25 ccm wäßrigem Ammoniak (10%ig) gelöst und die Lösung im Einschmelzrohr 10 Minuten auf 100° erhitzt.

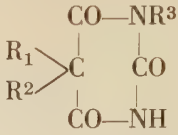
Ergebnisse bei der Hydrolyse von Barbitursäuren gemäß Gruppe I.



Reste der angewandten Barbitursäuren:			Gewonnener Azetylharnstoff	Schmelzp.
R^1	R^2	R^3	in %	a
C_2H_5	C_2H_5	H	14	207°
C_2H_5	$CH_2=CH—CH_2$	H	41	195°
C_2H_5	$CH_3CH_2CH_2CH_2$	H	12,3	157°
C_2H_5	$\begin{matrix}CH_3\\C_2H_5\end{matrix}>CH\,.\,CH_2$	H	10,1	96°
C_2H_5	$(CH_3)_2CH\,.\,CH_2CH_2$	H	18	128°
C_2H_5	C_6H_5	H	26,7	146°
C_2H_5	C_6H_5	CH_3	17,3	137—138°
$CH_3\,.\,CH_2CH_2$	$\begin{matrix}CH_3\\C_2H_5\end{matrix}>CH\,.\,CH_2$	H	7	104—105°
$CH_3\,.\,CH_2CH_2$	$(CH_3)_2CH\,.\,CH_2CH_2$	H	9,3	133°
$CH_3\,.\,CH_2CH_2$	C_6H_5	H	28,1	150°
$CH_3\,.\,CH_2CH_2$	$C_6H_5CH_2$	H	14,3	140—141°
$CH_2=CH\,.\,CH_2$	$CH_2=CH\,.\,CH_2$	H	74,2	157°
$CH_2=CH\,.\,CH_2$	$CH_3\,.\,CH_2CH_2CH_2$	H	47,9	116°
$CH_2=CH\,.\,CH_2$	$(CH_3)_2\,.\,CH\,.\,CH_2$	H	30,3	146°
$CH_2=CH\,.\,CH_2$	$\begin{matrix}CH_3\\C_2H_5\end{matrix}>CH\,.\,CH_2$	H	21,2	80°
$CH_2=CH\,.\,CH_2$	$(CH_3)_2\,.\,CH\,.\,CH_2CH_2$	H	26,9	114°
$CH_2=CH\,.\,CH_2$	C_6H_5	H	29	140—141°
$CH_2=CH\,.\,CH_2$	$C_6H_5\,.\,CH_2$	H	33,3	123°
$C_6H_5(CH_2)_3$	$C_6H_5(CH_2)_3$	H	11,7	126—128°

Schmelzp. b	Zurückgewonnene Barbiturs. in %	Schmelzpunkt Z	Schmelzpunkt r	V in %	Relative verseifungsgeschwindigkeit
207°	78,8	190°	191°	7,2	100
195°	52	158°	159,4°	7	230
157°	71,7	120°	122,5°	16	133
97°	87,4	132°	134—136°	2,5	62
128°	77,4	153°	154—156°	4,6	109
146—147°	67	173°	173—174°	6,3	157
138°	79,2	170°	173°	3,5	100
106°	89,2	125—126°	126—128°	3,8	52
133°	86,3	132—133°	134—136°	4,4	67
151°	67,5	190—192°	192—193°	4,4	152
141°	78,4	205°	207°	7,3	105
157°	14,4	170°	170—171°	11,4	409
116°	43,7	120—122°	126—128°	8,4	267
146°	66	130—132°	136°	3,7	162
82°	70,7	78—80°	86°	8,1	138
114°	66,4	114—115°	118—120°	6,7	162
141°	58,2	148—150°	156—157°	12,8	200
123—124°	57,1	196—197°	200°	9,6	205
129—130°	84,6	148—149°	149°	3,7	76

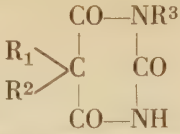
Ergebnisse bei der Hydrolyse von Barbitursäuren gemäß Gruppe II.



Reste der angewandten Barbitursäuren:			Gewonnener Azetylharnstoff	Schmelzp.
R^1	R^2	R^3	in %	a
CH_3	C_6H_9 Cyclohexenyl	CH_3	38,1	109°
C_2H_5	C_2H_5	H	80	207°
C_2H_5	$CH_3 . CH_2CH_2$	H	71	205°
C_2H_5	$CH_3 . CH_2CH_2$	CH_3	43	59°
C_2H_5	$(CH_3)_2 . CH$	H	11,6	194°
C_2H_5	$(CH_3)_2 . CH$	CH_3	9,1	65°
C_2H_5	C_6H_9 Cyclohexenyl	H	19,5	112—114°
C_2H_5	C_6H_{11} Cyclohexyl	H	16,5	215—216°
$CH_3 . CH_2CH_2$	$CH_3 . CH_2CH_2$	H	67,2	197°
$CH_3 . CH_2CH_2$	$(CH_3)_2 . CH$	H	10,7	209°
$CH_3 . CH_2CH_2$	$CH_3 . CH_2CH_2CH_2$	H	60	160—161°
$CH_3 . CH_2CH_2$	$(CH_3)_2 . CH . CH_2$	H	46,9	180°
$CH_2=CH . CH_2$	$(CH_3)_2 . CH$	H	27,7	195°
$CH_2=CH . CH_2$	$(CH_3)_2 . CH$	CH_3	21,2	52—54°
$(CH_3)_2CH$	$\begin{matrix} CH_3 \\ C_2H_5 \end{matrix}\!>\!CH . CH_2$	H	10,6	99—101°
$(CH_3)_2CH$	$CH_2=CBr . CH_2$	H	10,6	143—144°
$CH(CH_3)CH_2 . CH_3$	$CH_2=CBr . CH_2$	H	10,9	133—134°

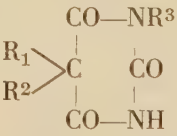
Schmelzp.	Zurückgewonnene Barbiturs.	Schmelzpunkt		V	Relative verseifungsgeschwindigkeit
b	in %	Z	r	in %	
115—116°	50,8	135°	145°	11,1	51
207°	4,3	186—188°	191°	15,7	100
206°	10,6	140—141°	146°	18,4	93
60—61°	47,1	88—90°	92—93°	9,9	55
194°	85,3	198°	200°	3,1	16
66°	80	116—118°	120°	10,9	21
123—125°	61,4	170—171°	173°	19,1	41
216°	75,6	198—199°	199—200°	7,9	25
197°	16,5	142°	145°	16,3	87
209°	81,2	174°	175°	8,1	20
161°	26,4	150—151°	153°	13,6	77
180°	44,1	167—169°	169—170°	9,0	58
195—196°	56,7	138—140°	140°	15,6	45
53—54°	70	55—56°	55—57°	8,8	31
100—101°	81,1	132—133°	133—134°	8,3	20
159°	67,8	178°	178°	21,6	33
135°	79,3	129—130°	130—132°	9,8	22

Ergebnisse bei der Hydrolyse von Barbitursäuren gemäß Gruppe III.



Reste der angewandten Barbitursäuren:			Gewonnener Azetylharnstoff	Schmelzp.
R^1	R^2	R^3	in %	a
C_2H_5	C_2H_5	H	3,1	207°
CH_3	C_2H_5	H	13	175°
CH_3	C_6H_5	H	41,6	158°

Ergebnisse bei der Hydrolyse von Barbitursäuren gemäß Gruppe IV.



Reste der angewandten Barbitursäuren:			Gewonnener Azetylharnstoff	Schmelzp.
R^1	R^2	R^3	in %	a
C_2H_5	C_2H_5	H	1,1	207°
CH_3	CH_3	H	6,6	169°

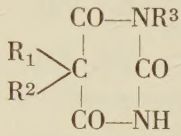
Schmelzp. b	Zurückgewonnene Barbiturs. in %	Schmelzpunkt Z	Schmelzpunkt r	V in %	Relative verseifungsgeschwindigkeit
207°	95,5	190—191°	191°	1,4	100
178,5°	69	180—183°	212°	18	ca. 700
159°	39	115—117°	224°	19,4	ca. 1400

Schmelzp. b	Zurückgewonnene Barbiturs. in %	Schmelzpunkt Z	Schmelzpunkt r	V in %	Relative verseifungsgeschwindigkeit
207°	97,9	191°	191°	1	100
169°	—	—	—	93,4	ca. 4800

Chemischer Aufbau und Neigung zur Oxydation bei Barbitursäuren.

Um die Geschwindigkeit zu messen, mit der solche von 5,5-Dialkyl-barbitursäuren, die C-C-Doppelbindungen tragen, oxydiert werden, löste ich 1/1000 Mol dieser Säuren in 20 ccm n/10 Kalilauge und kühlte die Lösung auf 0° ab. Zu ihr gab ich 19,48 ccm n/2 Kaliumpermanganatlösung von 0° unter öfterem Umschütteln. Nach 5 Min. langem Stehen bei 0° wurde die Oxydation durch Zugabe von 4 g Kaliumjodid und 20 ccm verdünnter Schwefelsäure unterbrochen. Das ausgeschiedene Jod wurde mit n/2 Natriumthiosulfatlösung titriert. Die Tabelle XXXI gibt die Anzahl ccm n/2 Kaliumpermanganatlösung an, die von den verschiedenen Barbitursäuren verbraucht wurden.

Tabelle XXXI



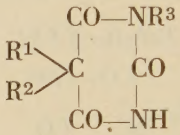
Natur der Reste:			Verbrauchte ccm
R^1	R^2	R^3	n/2 $KMnO_4$-Lösg.
C_2H_5	$CH_2=CH—CH_2$	H	4,78
$CH_2=CH—CH_2$	$CH_2=CH—CH_2$	H	8,79
$(CH_3)_2 . CH$	$CH_2=CH—CH_2$	H	4,65
$(CH_3)_2 . CH$	$CH_2=CH—CH_2$	CH_3	4,28
$CH_3 . CH_2CH_2CH_2$	$CH_2=CH—CH_2$	H	4,19
$(CH_3)_2CH . CH_2$	$CH_2=CH—CH_2$	H	6,06
$\begin{matrix}CH_3\\C_2H_5\end{matrix}\!\!>\!CH . CH_2$	$CH_2=CH—CH_2$	H	4,65
$(CH_3)_2 . CH . CH_2CH_2$	$CH_2=CH—CH_2$	H	4,65
C_6H_5	$CH_2=CH—CH_2$	H	4,67
$C_6H_5 . CH_2$	$CH_2=CH—CH_2$	H	5,21
CH_3	C_6H_9 Cyclohexenyl	CH_3	4,64
C_2H_5	C_6H_9 Cyclohexenyl	H	4,32
$(CH_3)_2 . CH$	$CH_2=CBr—CH_2$	H	7,06

Die Oxydation der voranstehenden Barbitursäuren verläuft bis zu einer bestimmten Stufe sehr rasch. So verbraucht die 5,5-Diallyl-barbitursäure bereits nach 1 Minute fast ebenso viel Kaliumpermanganat wie nach 5 Minuten. Ist die erste Oxydationsstufe erreicht, so schreitet die weitere Oxydation sehr langsam vorwärts. So betrug der Verbrauch an n/2 Kaliumpermanganatlösung bei der 5,5-Diallyl-barbitursäure nach 1 Stunde 11,02 ccm, nach 4 Stunden 11,11 ccm und nach 20 Stunden 11,65 ccm. Es wurden also nach 20 Stunden nur 2,86 ccm mehr verbraucht als nach 5 Minuten (s. d. Tabelle).

Oxydation von 5-Monoalkyl-barbitursäuren.

Die Oxydation der 5-Monoalkyl-barbitursäuren wurde in gleicher Weise wie bei den 5,5-Dialkyl-barbitursäuren vorgenommen. Es wurden 1/1000 Mol 5-Monoalkyl-barbitursäure in 20 ccm n/10 Kalilauge gelöst, das ist die doppelte Menge, die zur Bildung des Kaliumsalzes notwendig ist. Von 19,52 ccm vorgelegter n/2 Kaliumpermanganatlösung wurden nach 1 Minute bei Zimmertemperatur folgende Anzahl ccm verbraucht:

Tabelle XXXII



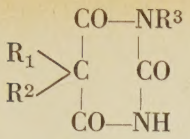
Natur der Reste: R^1	R^2	Verbrauchte ccm n/2 KMO_4-Lösg.
C_2H_5	H	4,60
$CH_3 . CH_2 . CH_2$	H	4,69
$(CH_3)_2CH$	H	4,64
$(CH_3)_2CH$	CH_3	4,50
$CH_3 . CH_2CH_2CH_2$	H	4,82
$\begin{matrix} CH_3 \\ C_2H_5 \end{matrix}\!\!>\!CH . CH_2$	H	4,78
$(CH_3)_2 . CH . CH_2CH_2$	H	4,60
$CH_2 = CH—CH_2$	H	8,55
C_6H_5	H	8,05
$C_6H_5CH_2$	H	4,23
Cyclohexyl	H	5,78

Wie bei den 5,5-Dialkyl-barbitursäuren setzte auch hier die Oxydation momentan ein. Sie ist stärker als bei den Barbitursäuren der Tabelle XXXI von der Zeit und der Temperatur abhängig.

Chemischer Aufbau und Geschmack bei Barbitursäuren.

Die 5-Monoalkyl-barbitursäuren unterscheiden sich stark im Geschmack von den 5,5-Dialkyl-barbitursäuren. Jene sind geschmacklos, diese dagegen schmecken bitter. Die nachfolgende Tabelle gibt an, in welcher Verdünnung der bittere Geschmack ihrer Natriumsalze noch wahrnehmbar ist.

Tabelle XXXIII



Natur der Reste:			Konzentration
R^1	R^2	R^3	
C_6H_5	CH_3	H	1 : 900
C_6H_5	C_2H_5	H	1 : 1500
C_6H_5	$CH_2=CH.CH_2$	H	1 : 4000
C_6H_5	$CH_3.CH_2CH_2$	H	1 : 5000
C_2H_5	C_2H_5	H	1 : 200
$CH_2=CH—CH_2$	$CH_2=CH—CH_2$	H	1 : 800
$CH_2=CH—CH_2$	$(CH_3)_2.CH$	H	1 : 400
$C_6H_5CH_2$	$CH_2=CH—CH_2$	H	1 : 2000
$C_6H_5CH_2$	$CH_3.CH_2CH_2$	H	1 : 6000
$\begin{matrix}CH_3\\C_2H_5\end{matrix}>CH.CH_2$	C_2H_5	H	1 : 4000
$\begin{matrix}CH_3\\C_2H_5\end{matrix}>CH.CH_2$	$CH_2=CH—CH_2$	H	1 : 15000
$\begin{matrix}CH_3\\C_2H_5\end{matrix}>CH.CH_2$	$CH_3.CH_2.CH_2$	H	1 : 16000
$\begin{matrix}CH_3\\C_2H_5\end{matrix}>CH.CH_2$	$(CH_3)_2.CH$	H	1 : 4000
CH_3	C_6H_9 Cyclohexenyl	CH_3	1 : 250
C_2H_5	C_6H_9 Cyclohexenyl	H	1 : 21000
C_2H_5	Piperidino	H	1 : 2200

LEBENSLAUF.

Am 2. Februar 1910 wurde ich, Heinz Werner Günter Paegel, in Karlsruhe i. B. als Sohn des Bekleidungsamtsinspektors Julius Paegel und seiner Ehefrau Elsbeth geb. Zarwel geboren. Am 5. 3. 1931 bestand ich die Reifeprüfung am Marienstiftsgymnasium (Realabteilung) zu Stettin. Hierauf war ich zwei Jahre als Apothekerpraktikant tätig und legte am 8. 3. 1933 das Vorexamen ab. Ab April 1933 studierte ich an der Universität Berlin Pharmazie. Im März 1935 bestand ich das pharmazeutische Staatsexamen und das 1. chemische Verbandsexamen. Darauf studierte ich weiter Chemie und legte am 30. 3. 1936 das zweite chemische Verbandsexamen ab. Im November 1936 begann ich am Chemischen Staatsinstitut zu Hamburg mit meiner Doktorarbeit.

Ich besuchte die Vorlesungen bzw. Übungen folgender Professoren und Dozenten: Anselmino, Bodendorf, Bodenstein, Boehm, Diels, Gilg, Harteck, Houben, Keeser, Mannich, Merz, Müller, Pilger, Schlubach, Schürhoff, Wehnelt.

Vorstehende Arbeit wurde im Chemischen Staatsinstitut der Universität Hamburg ausgeführt. Herr Prof. Dr. K. Kindler gab mir die Anregung dazu. Ich danke ihm an dieser Stelle herzlich für die wertvollen Ratschläge und für das große Interesse, das er meiner Arbeit jederzeit entgegengebracht hat.